MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]BREO® ELLIPTA®

furoate de fluticasone et vilantérol (sous forme de trifénatate) en poudre sèche pour inhalation par voie orale
à 100 µg/25 µg et
à 200 µg/25 µg

Association d'un corticostéroïde en inhalation (CSI) et d'un bronchodilatateur (bêta$_2$-agoniste à longue durée d'action [BALA])

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :
26 août 2015

Numéro de contrôle : 184788

©*2015 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés*
®*BREO* et *ELLIPTA sont des marques déposées de Glaxo Group Limited, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.*

TABLE DES MATIÈRES

PAGE

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
EFFETS INDÉSIRABLES 15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 26
SURDOSAGE 28
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 40
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 40
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 40

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 42
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 42
ESSAIS CLINIQUES 42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 54
TOXICOLOGIE 61
RÉFÉRENCES 70

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 71

[Pr]BREO® ELLIPTA®

furoate de fluticasone et vilantérol en poudre sèche pour inhalation par voie orale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Inhalation par voie orale	Poudre sèche pour inhalation par voie orale/ furoate de fluticasone à 100 et à 200 µg et vilantérol à 25 µg	Lactose monohydraté (qui renferme des protéines du lait) et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MPOC

BREO® ELLIPTA® (furoate de fluticasone et vilantérol) à 100 µg/25 µg est indiqué pour le traitement d'entretien uniquotidien et prolongé de l'obstruction des voies aériennes chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), y compris la bronchite chronique et l'emphysème. BREO® ELLIPTA® est également indiqué pour diminuer la fréquence des exacerbations de MPOC chez les personnes ayant des antécédents d'exacerbation.

Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde en inhalation (CSI), et le vilantérol est un bêta$_2$-agoniste à longue durée d'action (BALA).

BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg 1 fois par jour est la seule teneur indiquée pour le traitement de la MPOC. BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg n'est pas indiqué pour le traitement de la MPOC. Cette dose ne procure pas de bienfaits additionnels comparativement à la dose de 100 µg/25 µg et pourrait entraîner une augmentation du risque de pneumonie et des effets indésirables généraux liés aux corticostéroïdes.

BREO® ELLIPTA® **n'est pas** indiqué pour faire céder un bronchospasme aigu (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Asthme

BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg et BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg sont indiqués pour le traitement d'entretien uniquotidien de l'asthme chez les patients âgés de 18 ans et plus atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires.

BREO® ELLIPTA® **n'est pas** indiqué chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé par l'administration occasionnelle d'un bêta$_2$-agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action ni chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé par une corticothérapie en inhalation et l'administration occasionnelle d'un bêta$_2$-agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action.

Les BALA, comme le vilantérol, un des ingrédients actifs de BREO® ELLIPTA®, accroissent le risque de décès lié à l'asthme. Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent à penser que les BALA accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Par conséquent, on ne doit prescrire BREO® ELLIPTA® à des patients asthmatiques que si l'emploi d'un médicament de prévention au long cours, comme un corticostéroïde en inhalation, ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante ou si la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement par un corticostéroïde en inhalation et par un BALA. Une fois l'asthme maîtrisé de façon durable, on doit évaluer l'état du patient à intervalles réguliers. Il ne convient pas d'utiliser BREO® ELLIPTA® chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé de manière satisfaisante à l'aide de doses faibles ou modérées d'un corticostéroïde en inhalation.

BREO® ELLIPTA® **n'est pas** indiqué pour faire céder un bronchospasme aigu (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Gériatrie :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité de BREO® ELLIPTA® n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité au furoate de fluticasone, au vilantérol, à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition du médicament ou à l'un des éléments de son contenant (voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Les patients qui présentent une hypersensibilité sévère aux protéines du lait (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité).
- Le traitement principal de l'état de mal asthmatique ou d'autres épisodes d'asthme aigus.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

DÉCÈS LIÉS À L'ASTHME

Les bêta$_2$-agonistes à longue durée d'action (BALA), comme le vilantérol, un des ingrédients actifs de BREO® ELLIPTA®, accroissent le risque de décès lié à l'asthme. Les données d'une vaste étude contrôlée par placebo menée aux États-Unis comparant l'innocuité du salmétérol (SEREVENT® en aérosol pour inhalation) à celle d'un placebo, pris en plus du traitement antiasthmatique habituel, révèlent une augmentation des décès liés à l'asthme dans le groupe salmétérol (13 décès chez 13 176 patients sous salmétérol versus 3 décès chez 13 179 patients sous placebo sur une période de 28 semaines). Les données cliniques actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer si l'usage concomitant d'un corticostéroïde en inhalation atténue l'accroissement du risque de décès lié à l'asthme associé aux BALA. Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent à penser que les BALA accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents.

Par conséquent, on ne doit prescrire BREO® ELLIPTA® à des patients asthmatiques que si l'emploi d'un médicament de prévention au long cours, comme un corticostéroïde en inhalation, ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante ou si la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement par un corticostéroïde en inhalation et par un BALA. Une fois l'asthme maîtrisé de façon durable, on doit évaluer l'état du patient à intervalles réguliers. Il ne convient pas d'utiliser BREO® ELLIPTA® chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé de manière satisfaisante à l'aide de doses faibles ou modérées d'un corticostéroïde en inhalation (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Généralités

Ne pas utiliser comme traitement de secours
Il faut absolument expliquer aux patients qu'ils ne doivent pas utiliser BREO® ELLIPTA® pour soulager leurs symptômes aigus d'asthme ou de MPOC (c.-à-d., comme médicament de secours pour traiter les épisodes aigus de bronchospasme). On doit leur prescrire un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (p. ex., le salbutamol) pour soulager leurs symptômes aigus tels que l'essoufflement, et leur conseiller de le garder à portée de la main en tout temps.

Au moment d'amorcer un traitement par BREO® ELLIPTA® chez un patient qui a pris un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action régulièrement (p. ex., 4 fois par jour), on doit lui expliquer que dorénavant, il devra cesser l'emploi régulier de ce médicament et l'utiliser uniquement pour soulager les symptômes aigus qui pourraient survenir pendant le traitement par BREO® ELLIPTA®.

Aggravation de la maladie et épisodes aigus
On ne doit pas amorcer un traitement par BREO® ELLIPTA® chez les patients dont la MPOC ou l'asthme s'aggrave rapidement, situation pouvant mettre la vie en danger. L'utilisation de BREO® ELLIPTA® dans de telles conditions n'est pas appropriée.

La MPOC et l'asthme peuvent s'aggraver rapidement en quelques heures ou le faire plus lentement, sur une période de plusieurs jours ou davantage. Si le bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action que prend le patient perd de son efficacité, ou encore si le patient doit recourir à son bronchodilatateur en inhalation à courte durée d'action plus souvent que d'habitude, cela pourrait indiquer une aggravation de la maladie. En pareil contexte, on doit procéder sans tarder à une réévaluation du patient et de son traitement. Il ne serait pas approprié d'augmenter la dose quotidienne de BREO® ELLIPTA® au-delà de la dose recommandée.

Les patients peuvent connaître des effets indésirables liés à l'asthme, ou des exacerbations de leurs symptômes d'asthme ou de MPOC, durant le traitement par BREO® ELLIPTA®. On doit recommander aux patients de continuer de prendre leur médicament et de consulter un médecin si leurs symptômes ne s'atténuent pas ou s'intensifient après le début du traitement par BREO® ELLIPTA®.

Les patients ne doivent pas mettre fin à leur traitement par BREO® ELLIPTA®, que celui-ci soit utilisé contre l'asthme ou la MPOC, sans la supervision d'un médecin, car leurs symptômes pourraient se manifester de nouveau lorsqu'ils auront cessé de prendre ce médicament.

Emploi excessif et emploi avec d'autres médicaments renfermant un BALA
BREO® ELLIPTA® ne doit pas être utilisé à une fréquence ou à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées, ni en concomitance avec d'autres médicaments renfermant un BALA, pour éviter tout risque de surdosage. Des effets cliniquement importants sur le système cardiovasculaire et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques en inhalation. Les patients qui prennent BREO® ELLIPTA® ne doivent, sous aucun prétexte, utiliser un autre médicament renfermant un BALA (p. ex., salmétérol, fumarate de formotérol, indacatérol, olodatérol).

Carcinogénicité et mutagénicité

Les seules données existantes proviennent d'études chez l'animal (voir la section TOXICOLOGIE).

Cardiovasculaire

Des effets cliniquement importants sur le système cardiovasculaire et des décès ont été signalés à la suite de l'usage excessif de sympathomimétiques pour inhalation. L'emploi d'agonistes bêta-adrénergiques a été associé à des effets cardiovasculaires, entre autres la tachycardie, l'arythmie, les palpitations, l'ischémie myocardique, l'angine de poitrine, l'hypertension ou l'hypotension. En outre, selon certains rapports, les bêta-agonistes modifieraient les tracés électrocardiographiques, par exemple en aplatissant l'onde T, en allongeant l'intervalle QTc et en provoquant un sous-décalage du segment S-T. C'est pourquoi BREO® ELLIPTA®, comme tous les médicaments contenant des amines sympathomimétiques, doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sévère, surtout s'il s'agit d'insuffisance coronarienne, d'arythmie (incluant la tachyarythmie) ou d'hypertension.

Hémodynamie
À l'instar des autres bêta$_2$-agonistes, le vilantérol peut exercer chez certains patients des effets cliniquement importants sur le système cardiovasculaire se manifestant par une accélération du pouls, par une hausse de la tension artérielle systolique ou de la tension artérielle diastolique ou encore par des arythmies cardiaques telles qu'une tachycardie supraventriculaire et des extrasystoles. Le cas échéant, il est possible que le traitement par BREO® ELLIPTA® doive être abandonné.

BREO® ELLIPTA® a été relié à une accélération de la fréquence cardiaque proportionnelle à la dose administrée chez des sujets sains recevant un traitement stable (état d'équilibre atteint; voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie et hémodynamie).

Électrocardiographie
La prudence s'impose lorsque BREO® ELLIPTA® est administré à des patients présentant des antécédents confirmés d'allongement de l'intervalle QTc ou des facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex., l'hypokaliémie), ou encore à des patients qui prennent des médicaments réputés allonger l'intervalle QTc (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments réputés allonger l'intervalle

QTc). Après administration de BREO® ELLIPTA® à la dose de 200 µg/25 µg, la différence moyenne la plus marquée enregistrée à l'état d'équilibre pour l'intervalle QT corrigé selon la méthode Fridericia (QTcF) entre ce médicament et le placebo a été inférieure à 5 ms.

L'association de furoate de fluticasone et de vilantérol a été reliée à un allongement de l'intervalle QTcF proportionnel à la dose après avoir été administrée par inhalation à des sujets sains dans le cadre d'un traitement stable (état d'équilibre atteint). Il faut savoir que la dose de vilantérol était jusqu'à 4 fois supérieure à celle recommandée (ce qui correspond à une exposition générale 10 et 12 fois plus élevée que celle observée chez les patients atteints d'asthme et de MPOC, respectivement; voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie et hémodynamie).

Oreilles/nez/gorge

Durant les essais cliniques, les chercheurs ont constaté l'apparition d'infections à *Candida albicans* dans la bouche et le pharynx de sujets ayant pris BREO® ELLIPTA®, un effet associé à la prise de corticostéroïdes en inhalation. On doit donc recommander aux patients de se rincer la bouche avec de l'eau (sans l'avaler) après avoir inhalé BREO® ELLIPTA® afin de réduire le risque de candidose oropharyngée.

Lorsqu'elles se produisent, ces infections doivent être traitées au moyen d'un antifongique topique ou à action générale (c.-à-d. administré par voie orale) approprié, tout en poursuivant le traitement par BREO® ELLIPTA®. Cela dit, le traitement d'infections sévères commande parfois l'interruption du traitement par BREO® ELLIPTA® (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Endocrinien/métabolisme

Les effets généraux associés aux corticostéroïdes en inhalation peuvent se produire, surtout lorsque ces médicaments sont prescrits à fortes doses et pour longtemps. Cela dit, les corticostéroïdes risquent beaucoup moins de provoquer de tels effets lorsqu'ils sont administrés par inhalation plutôt que par voie orale. Parmi les effets généraux possibles de BREO® ELLIPTA®, notons le syndrome de Cushing, des manifestations cushingoïdes, une inhibition de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), un retard de croissance chez les enfants et les adolescents atteints d'asthme et une diminution de la densité minérale osseuse (DMO).

Hypercorticisme et inhibition de la fonction surrénalienne
Une fois inhalé, le furoate de fluticasone passe dans la circulation et peut exercer des effets généraux (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). L'utilisation de doses supérieures à celles qui sont recommandées ou l'administration de ce médicament avec un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) pourrait se solder par un dysfonctionnement de l'axe HHS (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Il est possible que les effets généraux des corticostéroïdes, tels qu'un hypercorticisme et une inhibition de la fonction surrénalienne (y compris une crise d'insuffisance surrénalienne) se manifestent chez un petit nombre de patients qui y sont particulièrement sensibles. Compte tenu du risque d'absorption générale des corticostéroïdes pour inhalation, il convient de surveiller étroitement les patients traités à l'aide de BREO® ELLIPTA® afin de déceler le moindre signe que le corticostéroïde exerce chez eux un effet général. On doit apporter une attention particulière aux patients qui viennent tout juste de subir une intervention chirurgicale ou vivant une période de stress afin de détecter les signes d'une réponse surrénalienne insuffisante. Le cas échéant, on doit réduire lentement la dose de BREO® ELLIPTA® conformément à la méthode généralement acceptée pour tout corticostéroïde à action générale, et envisager d'autres options thérapeutiques pour la prise en charge de l'asthme ou de la MPOC.

Remplacement de la corticothérapie à action générale par une corticothérapie en inhalation
Le remplacement d'une corticothérapie à action générale par une corticothérapie en inhalation, moins active sur le plan général, impose la prudence, car des patients asthmatiques sont décédés des suites d'une insuffisance surrénalienne pendant ou après le passage d'un traitement à un autre. Après l'interruption d'une corticothérapie à action générale, il faut compter quelques mois avant que la fonction de l'axe HHS ne se rétablisse.

Les patients qui ont antérieurement suivi un traitement d'entretien à l'aide de 20 mg de prednisone ou plus (ou l'équivalent) pourraient être les plus vulnérables, surtout s'ils ont pratiquement cessé de prendre leur corticostéroïde à action générale. Durant cette période où la fonction de l'axe HHS est inhibée, il est possible que les patients présentent des signes et des symptômes d'insuffisance surrénalienne s'ils subissent un traumatisme ou une intervention chirurgicale, ou s'ils contractent une infection (notamment une gastro-entérite) ou une autre affection provoquant une perte importante d'électrolytes. Même si BREO® ELLIPTA® peut maîtriser les symptômes d'asthme ou de MPOC durant de telles périodes, il fournit une quantité de corticostéroïdes à action générale inférieure aux valeurs physiologiques normales et N'exerce PAS l'activité minéralocorticoïde nécessaire pour composer avec ces situations d'urgence lorsqu'il est administré aux doses recommandées.

Il convient de dire aux patients qui ont été sevrés de leur corticostéroïde à action générale de recommencer à prendre leurs corticostéroïdes pour administration orale sans attendre durant des périodes de stress, une crise d'asthme sévère ou une exacerbation grave de la

MPOC, et de communiquer avec leur médecin pour obtenir d'autres instructions. Il convient également de recommander à ces patients de porter sur eux une carte d'avertissement indiquant qu'ils pourraient avoir besoin d'une corticothérapie générale d'appoint durant des périodes de stress, lors d'une crise d'asthme sévère ou pendant une exacerbation grave de leur MPOC.

Les patients qui ont besoin d'une corticothérapie par voie orale doivent être sevrés lentement de leur corticothérapie à action générale après avoir amorcé leur traitement par BREO® ELLIPTA®. L'abandon de la prednisone peut se faire en réduisant la dose quotidienne de 2,5 mg toutes les semaines pendant le traitement par BREO® ELLIPTA®. La fonction respiratoire (volume expiratoire maximal par seconde [VEMS] moyen), l'utilisation de bêta-agonistes et les symptômes d'asthme ou de MPOC doivent être surveillés de près durant le retrait de la corticothérapie administrée par voie orale. De plus, il convient d'examiner les patients afin de déceler les signes et les symptômes d'une insuffisance surrénalienne tels que la fatigue, la lassitude, la faiblesse, les nausées et les vomissements et une hypotension.

Le remplacement d'une corticothérapie à action générale par BREO® ELLIPTA® peut mettre au jour une affection d'origine allergique qui avait été masquée par la corticothérapie à action générale (p. ex., rhinite, conjonctivite, eczéma, arthrite ou maladie associée à une éosinophilie).

Pendant le retrait de la corticothérapie administrée par voie orale, certains patients pourraient manifester des symptômes associés au retrait d'une corticothérapie à action générale (p. ex., douleur musculaire ou articulaire, lassitude, dépression) malgré la stabilisation, voire l'amélioration de leur fonction respiratoire.

Réduction de la densité minérale osseuse
L'utilisation prolongée de produits renfermant des corticostéroïdes administrés par inhalation a été liée à des réductions de la densité minérale osseuse (DMO; voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Fractures).

Il convient de surveiller les patients qui présentent des facteurs de risque importants de diminution de la densité minérale osseuse, tels qu'une immobilisation prolongée, des antécédents familiaux d'ostéoporose, la ménopause, l'usage du tabac, un âge avancé, une mauvaise alimentation et l'emploi prolongé de médicaments susceptibles de réduire la masse osseuse (p. ex., des anticonvulsivants et des corticostéroïdes pris par voie orale), et de leur prodiguer les soins conformes aux normes établies. Comme les patients atteints de MPOC présentent souvent plusieurs de ces facteurs de risque, il est recommandé d'évaluer leur DMO avant d'entreprendre un traitement par BREO® ELLIPTA® et périodiquement par la suite. Advenant que la DMO diminue de façon marquée et que l'utilisation de BREO® ELLIPTA® demeure indispensable au traitement de la MPOC, on envisagera sérieusement d'avoir recours à un médicament permettant de traiter ou de prévenir l'ostéoporose.

Effets sur la croissance
Les corticostéroïdes administrés en inhalation orale peuvent réduire la vitesse de croissance chez les enfants et les adolescents (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Pédiatrie).

Hypokaliémie et hyperglycémie
Les bêta-agonistes peuvent entraîner une hypokaliémie marquée chez certains patients, ce qui risque de provoquer des effets indésirables de nature cardiovasculaire. La réduction de la kaliémie sérique est généralement passagère et ne commande pas l'administration d'un supplément.

Les bêta-agonistes peuvent également entraîner une hyperglycémie transitoire chez certains patients (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Affections concomitantes
BREO® ELLIPTA®, comme tous les médicaments contenant des amines sympathomimétiques, doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent de troubles convulsifs ou de thyréotoxicose et chez ceux qui répondent de façon inhabituelle à ces substances. Il a été rapporté que le salbutamol, agoniste des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques à action rapide et à courte durée d'action, aggravait le diabète et l'acidocétose lorsqu'il était administré par voie intraveineuse.

Hématologique

Affections associées à une éosinophilie
Il peut arriver, quoique rarement, que les patients prenant des corticostéroïdes en inhalation soient atteints d'une affection générale associée à une éosinophilie, certains d'entre eux montrant des signes cliniques d'une vascularite cadrant avec un syndrome de Churg et Strauss, une maladie qui est souvent traitée au moyen d'une corticothérapie à action générale. Ces manifestations sont habituellement, mais pas toujours, associées à une réduction ou à l'abandon d'une corticothérapie administrée par voie orale consécutivement à l'amorce d'une corticothérapie en inhalation. Les médecins doivent rester à l'affût d'une éosinophilie, d'une éruption cutanée liée à une vascularite, d'une aggravation des symptômes respiratoires, de complications cardiaques ou d'une neuropathie chez leurs patients. Aucun lien causal n'a été établi entre l'utilisation d'une corticothérapie en inhalation et ces maladies sous-jacentes.

Hypersensibilité

Réactions d'hypersensibilité immédiate
Des réactions d'hypersensibilité immédiate se sont produites suite à l'administration de BREO® ELLIPTA® (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). Si des signes évoquant une réaction allergique se manifestent (en particulier une difficulté à respirer ou à avaler, une

enflure de la langue, des lèvres ou du visage, une urticaire ou une éruption cutanée), on doit cesser immédiatement l'emploi de BREO® ELLIPTA® et instaurer un autre traitement. Le patient NE doit PAS être soumis à une nouvelle tentative de traitement par BREO® ELLIPTA® si ce dernier est à l'origine de la réaction d'hypersensibilité (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Des cas de réaction anaphylactique ont été signalés chez des patients extrêmement allergiques aux protéines du lait après qu'ils ont inhalé d'autres produits en poudre renfermant du lactose. Par conséquent, les patients présentant une allergie sévère à ces protéines ne doivent pas utiliser BREO® ELLIPTA® (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Immunitaire

Les patients qui reçoivent des agents immunodépresseurs sont plus vulnérables aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des répercussions plus graves, voire mortelles, chez les patients sensibles qui prennent des corticostéroïdes. Les patients qui n'ont pas déjà eu ces maladies ou qui n'ont pas été convenablement vaccinés doivent éviter d'y être exposés. En cas d'exposition à la varicelle, il peut être indiqué d'administrer un traitement prophylactique par des immunoglobulines antivaricelle-zona. En cas d'exposition à la rougeole, l'administration prophylactique d'un mélange d'immunoglobulines par voie intramusculaire pourrait être indiquée. Si la varicelle se manifeste, on peut envisager un traitement antiviral.

Il est important que les patients atteints de MPOC qui présentent une infection thoracique, même bénigne, soient traités rapidement parce qu'ils pourraient être plus exposés aux infections pulmonaires nocives que les personnes en bonne santé. On doit donc conseiller aux patients de communiquer avec leur médecin le plus tôt possible s'ils soupçonnent une infection.

Les médecins doivent recommander à leurs patients atteints de MPOC de se faire vacciner contre la grippe chaque année.

À l'instar de tous les médicaments à base de corticostéroïdes, BREO® ELLIPTA® doit être administré avec prudence et seulement si nécessaire aux patients atteints d'une tuberculose évolutive ou quiescente des voies respiratoires, d'infections générales chroniques ou non traitées qu'elles soient de nature fongique, bactérienne, virale ou parasitaire, ou encore d'herpès oculaire.

Ophtalmologique

Des cas de glaucome, de hausse de la pression intraoculaire (PIO) et de cataractes consécutifs à l'utilisation prolongée de corticostéroïdes en inhalation ont été signalés. Il convient donc de surveiller de près les patients qui présentent une altération de la vision ou qui ont des antécédents de PIO élevée, de glaucome et/ou de cataractes.

Respiratoire

Bronchospasme paradoxal
Comme c'est le cas avec toute autre inhalothérapie, il peut se produire, après l'administration du médicament, un bronchospasme paradoxal caractérisé par une aggravation instantanée de la respiration sifflante qui doit être traité immédiatement à l'aide d'un bronchodilatateur à action rapide et à courte durée d'action administré par inhalation, tel que le salbutamol. Dans de tels cas, il convient de cesser l'administration de BREO® ELLIPTA® sur-le-champ, d'évaluer l'état du patient et, au besoin, d'instaurer un autre traitement.

Pneumonie
MPOC : Une hausse de la fréquence des cas de pneumonie a été observée chez les patients recevant BREO® ELLIPTA® pour traiter leur MPOC. Une augmentation de la fréquence des pneumonies motivant l'hospitalisation des patients a également été constatée. Ces pneumonies se sont révélées mortelles dans quelques cas (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Pneumonie).

Les médecins doivent donc rester à l'affût de la survenue possible d'une pneumonie chez les patients atteints de MPOC, étant donné que cette infection et les exacerbations de la MPOC présentent souvent un tableau clinique similaire. Les facteurs de risque de pneumonie chez les patients atteints de MPOC traitée à l'aide de BREO® ELLIPTA® sont l'usage du tabac, des antécédents personnels de pneumonie, un indice de masse corporelle inférieur à 25 kg/m^2 et un VEMS équivalant à moins de 50 % de la valeur théorique. On doit tenir compte de ces facteurs au moment de prescrire BREO® ELLIPTA® et réévaluer le traitement advenant une pneumonie.

Asthme : La pneumonie a été peu fréquente chez les patients atteints d'asthme. Ceux traités par BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg pourraient être exposés à un risque de pneumonie plus élevé que ceux recevant la dose de 100 µg/25 µg ou un placebo. Aucun facteur de risque n'a été identifié.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur l'emploi de BREO® ELLIPTA® chez la femme enceinte. Les corticostéroïdes et les bêta$_2$-agonistes se sont révélés tératogènes chez des animaux de laboratoire ayant reçu des doses relativement faibles de ces médicaments par voie générale. Comme les résultats des études réalisées chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir l'effet des médicaments chez les humains, BREO® ELLIPTA® ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés du traitement justifient les risques possibles auxquels le fœtus est exposé. On doit recommander aux patientes de communiquer avec leur médecin si elles tombent enceintes durant le traitement par BREO® ELLIPTA®.

***Travail et accouchement* :** Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été réalisée sur l'emploi de BREO® ELLIPTA® chez la femme parturiente. Comme les bêta-agonistes peuvent perturber la contractilité utérine, BREO® ELLIPTA® ne doit être utilisé durant le travail que si les bienfaits escomptés du traitement justifient les risques possibles.

***Femmes qui allaitent* :** On ignore si le furoate de fluticasone et le vilantérol sont excrétés dans le lait maternel humain. On sait cependant que d'autres corticostéroïdes et bêta$_2$-agonistes ont été détectés dans le lait de la mère. On ne peut donc pas exclure la possibilité d'un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons. Comme on ne dispose d'aucune donnée issue d'essais contrôlés sur l'utilisation de BREO® ELLIPTA® pendant l'allaitement, l'emploi de ce médicament chez la femme qui allaite ne pourra être envisagé que si les bienfaits escomptés du traitement pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

***Enfants* :** L'innocuité et l'efficacité de BREO® ELLIPTA® n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

***Personnes âgées* :** À la lumière des données dont nous disposons, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées, mais la possibilité que certaines personnes plus âgées présentent une sensibilité accrue au traitement ne peut être écartée.

***Insuffisance hépatique* :** L'exposition générale au furoate de fluticasone peut tripler chez les sujets atteints d'une forme légère, modérée ou sévère d'insuffisance hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance modérée ou sévère, il convient d'administrer la dose de 100 µg/25 µg et de les surveiller à la recherche d'effets généraux associés aux corticostéroïdes (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Une hypokaliémie possiblement grave et donc susceptible d'augmenter le risque d'arythmies cardiaques a été observée avec d'autres bêta-agonistes. Par conséquent, la surveillance des taux sériques de potassium est recommandée chez les patients prédisposés à l'hypokaliémie.

Étant donné que d'autres bêta-agonistes ont exercé des effets hyperglycémiques, il convient de vérifier plus fréquemment la glycémie des patients diabétiques.

Chez les patients à risque qui suivent un traitement d'entretien par BREO® ELLIPTA®, on doit aussi envisager de surveiller les effets sur les os et sur les yeux (cataracte et glaucome).

On doit surveiller la survenue des effets propres aux corticostéroïdes chez les patients présentant une insuffisance hépatique, puisque l'exposition générale au furoate de fluticasone pourrait être plus marquée chez ces patients.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les BALA, comme le vilantérol, un des ingrédients actifs de BREO® ELLIPTA®, accroissent le risque de décès lié à l'asthme (voir la MISE EN GARDE encadrée et la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La fréquence des effets indésirables liés à l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol est fondée sur des données d'essais cliniques sur la MPOC et l'asthme.

Exception faite de la pneumonie et des fractures, le profil d'innocuité de BREO® ELLIPTA® s'est révélé similaire chez les patients asthmatiques et chez ceux aux prises avec la MPOC. Durant les essais cliniques, la pneumonie et les fractures ont été observées plus fréquemment chez les patients atteints de MPOC que d'asthme.

Pneumonie

MPOC : Lors des deux essais de 12 mois portant sur la MPOC, les chercheurs ont constaté que les cas de pneumonie étaient plus fréquents chez les sujets qui avaient reçu des doses de furoate de fluticasone de 50, de 100 ou de 200 µg en association avec des doses fixes de 25 µg de vilantérol (de 6 à 7 %) que chez ceux qui avaient pris du vilantérol à 25 µg seulement (3 %). La majorité des sujets atteints de pneumonie ont subi des radiographies pulmonaires. Au moins la moitié des radiographies prises dans chaque groupe de traitement montraient des infiltrats qui cadraient avec le diagnostic de pneumonie. Les chercheurs ont jugé que la pneumonie était sérieuse chez 3 % des sujets qui recevaient une des associations, peu importe laquelle, et chez moins de 1 % de ceux qui avaient pris seulement du vilantérol. Un sujet ayant reçu BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg et 7 de ceux qui avaient utilisé BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg sont décédés des suites de leur pneumonie (soit moins de 1 % des sujets dans chacun de ces groupes de traitement) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire).

Asthme : La fréquence de pneumonie (ajustée en fonction de l'exposition en raison des différentes durées de traitement et tailles des échantillons de patients) notée lors d'une analyse intégrée de 18 études sur l'asthme (10 322 patients) chez les sujets ayant reçu BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (8,5/1 000 années-patients) a été comparable à celle enregistrée sous placebo (9,3/1 000 années-patients). Les cas de pneumonie ont été légèrement plus fréquents chez les sujets ayant pris BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg (18,3/1 000 années-patients) que chez ceux ayant reçu BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg. La pneumonie a commandé l'hospitalisation de quelques patients, indépendamment de la teneur de BREO® ELLIPTA® qu'ils avaient utilisée. En outre, aucune différence n'a été décelée pour ce qui est de la fréquence des incidents graves chez les sujets ayant employé l'une ou l'autre teneur de ce médicament.

Fractures

MPOC : On a observé une fréquence accrue de fractures osseuses chez les patients atteints de MPOC traités par BREO® ELLIPTA®. Au cours de deux études identiques de 12 mois, menées auprès d'une population totale de 3 255 patients atteints de MPOC, 2 % des patients prenant une association fixe de furoate de fluticasone (50, 100 ou 200 µg) et de vilantérol (25 µg) ont subi des fractures, comparativement à moins de 1 % des patients qui recevaient du vilantérol à 25 µg seulement. La majorité des fractures sont survenues à la suite d'un traumatisme. Les fractures généralement associées à la prise de corticostéroïdes (p. ex., fracture de compression, fracture thoracolombaire et fractures de la hanche et de l'acétabulum) ont touché moins de 1 % des sujets dans tous les groupes (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

Asthme : Lors d'une analyse intégrée de 18 études sur l'asthme (10 322 patients), la fréquence des fractures a été de moins de 1 % tant chez les sujets traités par BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg que ceux ayant reçu la dose de 200 µg/25 µg. Les fractures ont généralement été associées à un traumatisme.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Selon l'indication

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Études sur la MPOC

Essais de 6 mois

La fréquence des effets indésirables associés à BREO® ELLIPTA® rapportée au Tableau 1 a été déterminée lors de deux études cliniques de 6 mois, contrôlées par placebo, réalisées chez 2 257 patients atteints de MPOC. Au total, 410 patients (129 femmes et 281 hommes) atteints de MPOC ont reçu BREO® ELLIPTA® à raison de 100 µg/25 µg une fois par jour. Les autres traitements étudiés reposaient sur l'administration de chacun des ingrédients actifs de ce médicament, soit le furoate de fluticasone et le vilantérol en poudre pour inhalation, des associations de ces deux médicaments où la teneur en furoate de fluticasone variait, ou un placebo.

Tableau 1 Effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients traités par BREO® ELLIPTA® au cours des études HZC112206 et HZC112207

Effet indésirable	BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (n = 410) n (%)	Vilantérol à 25 µg (n = 408) n (%)	Furoate de fluticasone à 100 µg (n = 410) n (%)	Placebo (n = 412) n (%)
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	35 (9)	41 (10)	32 (8)	31 (8)
Infection des voies respiratoires supérieures	29 (7)	20 (5)	16 (4)	13 (3)
Candidose oropharyngée[a]	22 (5)	9 (2)	13 (3)	9 (2)
Sinusite	7 (2)	7 (2)	9 (2)	3 (< 1)
Bronchite	6 (1)	2 (< 1)	6 (1)	3 (< 1)
Pharyngite	5 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	29 (7)	36 (9)	30 (7)	20 (5)
Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	10 (2)	10 (2)	6 (1)	10 (2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
MPOC	9 (2)	11 (3)	2 (< 1)	8 (2)
Toux	7 (2)	3 (< 1)	5 (1)	8 (2)
Affections gastro-intestinales				
Nausées	6 (1)	5 (1)	5 (1)	4 (< 1)
Affections cardiaques				
Extrasystoles ventriculaires	6 (1)	4 (< 1)	3 (< 1)	3 (< 1)
Affections générales et anomalies au point d'administration				
Pyrexie	6 (1)	5 (1)	3 (< 1)	1 (< 1)

[a] Comprend les appellations suivantes : candidose buccale, candidose oropharyngée, candidose et oropharyngite fongique.

Essais de 12 mois

En plus des effets indésirables présentés dans le Tableau 1, la fréquence des effets indésirables associés à BREO® ELLIPTA® a aussi été évaluée à partir de deux études de 12 mois qui ne comportaient aucun groupe placebo. Lors de ces études, 806 des 3 255 sujets atteints de MPOC ont pris BREO® ELLIPTA® à raison de 100 µg/25 µg une fois par jour. Les autres traitements étudiés reposaient sur l'administration de vilantérol en poudre pour inhalation seul, ainsi que de deux associations de vilantérol et de furoate de fluticasone où la teneur de ce dernier variait. Les effets indésirables qui se sont produits avec une fréquence d'au moins 1 % chez les sujets traités par BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg au cours de ces deux études et qui ne sont pas répertoriés dans le Tableau 1 en raison de l'absence de groupe placebo comprennent les suivants :

Infections et infestations : pneumonie, grippe, infection urinaire, rhinite, infection des voies respiratoires inférieures, cellulite, gastroentérite, zona, cystite, otite moyenne

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : douleur oropharyngée, dyspnée, rhinite allergique, congestion nasale, dysphonie, rhinorrhée

Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie, douleur aux mains et aux pieds, spasmes musculaires, douleur musculosquelettique, myalgie, douleur musculosquelettique à la poitrine

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, constipation, douleur abdominale haute, gastrite, vomissements

Troubles du système nerveux : étourdissements

Affections générales et anomalies au point d'administration : œdème périphérique, fatigue

Blessure, empoisonnement et complication des suites d'une intervention : claquage musculaire

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : eczéma

Troubles vasculaires : hypertension

Troubles métaboliques et nutritionnels : hyperglycémie

Troubles psychiatriques : insomnie, anxiété, dépression

Troubles oculaires : conjonctivite

Troubles hématologiques et lymphatiques : anémie

Troubles immunitaires : hypersensibilité

Études sur l'asthme

L'emploi de BREO® ELLIPTA® pour le traitement de l'asthme a fait l'objet de 18 études contrôlées (dont 11 étaient contrôlées par placebo) d'une durée de 4 à 76 semaines menées à double insu avec groupes parallèles auprès de 9 969 patients atteints d'asthme. BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg a été étudié chez 2 369 sujets et BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg, chez 956 sujets. Même si ces essais comportaient des sujets âgés de 12 à 17 ans, soulignons que l'emploi de BREO® ELLIPTA® n'est pas approuvé dans ce groupe d'âge. Les données sur l'innocuité présentées ci-dessous sont tirées de deux études d'efficacité de 12 semaines, d'une étude d'efficacité de 24 semaines et d'une étude à long terme.

L'étude HZA106827, d'une durée de 12 semaines, avait pour but de comparer l'efficacité de BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg, du furoate de fluticasone à 100 µg et d'un placebo chez des adolescents et des adultes asthmatiques. La fréquence des effets indésirables associés à BREO® ELLIPTA® est présentée au Tableau 2.

Tableau 2 Effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % et plus souvent avec BREO® ELLIPTA® qu'avec le placebo au cours de l'étude HZA106827

Effet indésirable	BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (n = 201) n (%)	Furoate de fluticasone à 100 µg (n = 205) n (%)	Placebo (n = 203) n (%)
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	20 (10)	14 (7)	15 (7)
Candidose buccale	4 (2)	2 (< 1)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (1)	4 (2)	0
Troubles du système nerveux			
Céphalées	10 (5)	9 (4)	8 (4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Dysphonie	5 (2)	3 (1)	0
Douleur oropharyngée	4 (2)	4 (2)	3 (1)
Épistaxis	3 (1)	0	0

L'étude HZA116863, d'une durée de 12 semaines, avait pour but de comparer l'efficacité de BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg, de BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg et du furoate de fluticasone à 100 µg chez des adolescents et des adultes atteints d'asthme. La fréquence des effets indésirables associés à BREO® ELLIPTA® est présentée au Tableau 3.

Tableau 3 Effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 1 % dans l'un ou l'autre des groupes lors de l'étude HZA116863

Effet indésirable	BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg (n = 346) n (%)	BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (n = 346) n (%)	Furoate de fluticasone à 100 µg (n = 347) n (%)
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	25 (7)	22 (6)	26 (7)
Grippe	9 (3)	10 (3)	4 (1)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (2)	8 (2)	12 (3)
Bronchite	7 (2)	2 (< 1)	6 (2)
Sinusite	6 (2)	4 (1)	2 (< 1)
Candidose buccale	4 (1)	2 (< 1)	1 (< 1)
Infection des voies respiratoires	4 (1)	1 (< 1)	2 (< 1)
Pharyngite	2 (< 1)	4 (1)	5 (1)
Troubles du système nerveux			
Céphalées	29 (8)	29 (8)	32 (9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Douleur oropharyngée	7 (2)	6 (2)	4 (1)
Toux	4 (1)	7 (2)	6 (2)
Rhinite allergique	4 (1)	3 (< 1)	2 (< 1)
Dysphonie	2 (< 1)	5 (1)	3 (< 1)
Affections gastro-intestinales			
Douleur abdominale haute	4 (1)	2 (< 1)	0
Diarrhée	3 (< 1)	4 (1)	2 (< 1)
Mal de dents	3 (< 1)	4 (1)	2 (< 1)
Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			
Dorsalgie	5 (1)	4 (1)	7 (2)
Affections générales et anomalies au point d'administration			
Pyrexie	3 (< 1)	4 (1)	2 (< 1)
Blessure, empoisonnement et complication des suites d'une intervention			
Claquage musculaire	4 (1)	2 (< 1)	0

L'étude HZA106829, d'une durée de 24 semaines, avait pour but de comparer l'efficacité de BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg 1 fois par jour, du furoate de fluticasone à 200 µg 1 fois par jour et du propionate de fluticasone à 500 µg 2 fois par jour chez des adolescents et des adultes atteints d'asthme. Outre les effets indésirables énumérés au Tableau 3, les effets **s**urvenus à une fréquence d'au moins 1 % chez les patients sous BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg (*n* = 197) comprenaient les suivants :

Infections et infestations : infection virale des voies respiratoires, candidose oropharyngée, cystite, laryngite, amygdalite, pharyngite

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : trouble respiratoire, rhinite apériodique, dysphonie

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, nausées, xérostomie, diarrhée

Affections de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : douleur osseuse, arthralgie, douleur thoracique musculosquelettique

Affections générales et anomalies au point d'administration : pyrexie

Troubles psychiatriques : nervosité

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit

Essai de 12 mois
Les données sur l'innocuité à long terme proviennent d'un essai de 12 mois mené auprès de 503 adolescents et adultes atteints d'asthme. En plus des effets indésirables observés durant les études HZA106827, HZA116863 et HZA106829 (énumérés ci-dessus), ceux survenus chez au moins 1 % des sujets traités par BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (n = 201) ou à 200 µg/25 µg (n = 202) pendant 12 mois comprenaient les extrasystoles, la rhinite et la myalgie.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables pertinents énumérés ci-dessous ont été recensés après l'homologation de BREO® ELLIPTA®. Comme ces réactions ont été déclarées sur une base volontaire chez une population de patients dont on ignore la taille, il est impossible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir une relation de cause à effet entre ces réactions et l'exposition au médicament.

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie.

Troubles immunitaires : réactions d'hypersensibilité, comprenant anaphylaxie, choc anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire, prurit et éruption cutanée.

Troubles du système nerveux : tremblements

Troubles psychiatriques : anxiété

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments réputés allonger l'intervalle QTc

À l'instar des autres bêta$_2$-agonistes, BREO® ELLIPTA® doit être administré avec prudence aux patients traités à l'aide d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase, d'antidépresseurs tricycliques ou de médicaments reconnus pour allonger l'intervalle QT, puisque le moindre effet exercé par ces médicaments sur cet intervalle pourrait être accentué. Les médicaments réputés allonger l'intervalle QT peuvent amplifier le risque d'arythmie ventriculaire (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Agents sympathomimétiques
L'administration concomitante d'autres agents sympathomimétiques (en monothérapie ou sous forme d'associations médicamenteuses) pourrait amplifier les effets indésirables de BREO® ELLIPTA® (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Traitements entraînant une hypokaliémie
On a fait un rapprochement entre l'utilisation de bêta-agonistes et une baisse de la kaliémie. Il est donc possible qu'un traitement concomitant à l'aide de dérivés de la xanthine, de corticostéroïdes administrés par voie orale (p. ex., la prednisone) et de diurétiques n'épargnant pas le potassium accentue les effets hypokaliémiques des bêta-agonistes (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypokaliémie et hyperglycémie).

Bêtabloquants
Les bêtabloquants peuvent affaiblir ou neutraliser l'effet de BREO® ELLIPTA®. C'est pourquoi BREO® ELLIPTA® ne doit pas être administré de façon concomitante avec des bêtabloquants (y compris les gouttes ophtalmiques), sauf en cas de nécessité absolue. Dans de telles circonstances, le recours à des bêtabloquants cardiosélectifs est envisageable, mais leur utilisation commande la prudence.

Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450
Le furoate de fluticasone et le vilantérol sont tous les deux des substrats de l'isoenzyme CYP3A4. L'administration concomitante de doses répétées de kétoconazole (un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P) et de BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg a fait grimper l'$ASC_{(0-24)}$ et la C_{max} moyennes du furoate de fluticasone de 36 % et de 33 %, respectivement, et l'$ASC_{(0-t')}$ et la C_{max} moyennes du vilantérol de 65 % et de 22 %, respectivement. L'augmentation de l'exposition au furoate de fluticasone s'est accompagnée d'une réduction de 27 % de la moyenne pondérée de la cortisolémie (mesurée sur 24 heures). L'augmentation de l'exposition au vilantérol n'a été liée à aucune intensification des effets généraux associés aux bêta-agonistes sur la fréquence cardiaque et la kaliémie, mais elle a été associée à un léger allongement de l'intervalle QTcF. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante de BREO® ELLIPTA® et de kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450.

Après administration par inhalation d'une dose de vilantérol à 25 µg avec du kétoconazole à 400 mg, les chercheurs ont noté que l'exposition générale au vilantérol avait été multipliée par 1,9, ce dont témoignait l'$ASC_{(0-t)}$, mais ils n'ont vu aucun

changement pour la C_{max}. De plus, l'augmentation de l'ASC ne s'est traduite par aucun effet sur la fréquence cardiaque, la kaliémie et l'intervalle QTcF.

Le furoate de fluticasone et le vilantérol sont tous les deux des substrats de la glycoprotéine P. L'utilisation concomitante de doses répétées de vérapamil (un inhibiteur de la glycoprotéine P) et de vilantérol administré en association avec un antagoniste muscarinique à longue durée d'action n'a eu aucune répercussion sur les caractéristiques pharmacocinétiques du vilantérol. Les éventuelles interactions médicamenteuses entre un inhibiteur de la glycoprotéine P et le furoate de fluticasone employé seul ou en association avec le vilantérol n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450	EC	Inhibition possible du métabolisme du furoate de fluticasone et du vilantérol, et accroissement de l'exposition générale à ces substances	La prudence est de mise lorsque le recours à BREO® ELLIPTA® administré en concomitance avec un traitement prolongé par le kétoconazole et par d'autres inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 est envisagé (p. ex., le ritonavir, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le lopinavir, le nelfinavir, le saquinavir et le voriconazole).
Inhibiteurs de la glycoprotéine P	EC	Modification possible de l'exposition générale au furoate de fluticasone et/ou au vilantérol	Le vérapamil n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du vilantérol lorsque celui-ci était administré en association avec un antagoniste muscarinique à longue durée d'action. Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer les éventuelles interactions médicamenteuses entre un inhibiteur de la glycoprotéine P en particulier et le furoate de fluticasone (utilisé seul ou en association avec le vilantérol).
Agents sympathomimétiques	T	Interactions pharmacodynamiques possibles (effets pharmacologiques additifs et effets indésirables supplémentaires)	La prudence s'impose lorsqu'on administre BREO® ELLIPTA® en concomitance avec des agents sympathomimétiques, peu importe la voie d'administration utilisée.
Bêtabloquants	T	Inhibition de l'effet sur la fonction respiratoire des bêta-agonistes, dont le vilantérol, un des ingrédients actifs de BREO® ELLIPTA® Risque de bronchospasme sévère chez les patients atteints d'une maladie obstructive réversible des voies respiratoires	Les bêtabloquants sont normalement à proscrire chez les patients atteints d'asthme ou de MPOC. Cela dit, il peut arriver dans certaines circonstances qu'il n'y ait aucune autre option acceptable hormis l'utilisation de bêtabloquants chez ces patients; le recours à des bêtabloquants cardiosélectifs est envisageable, mais leur utilisation commande la prudence.

Diurétiques n'épargnant pas le potassium (p. ex., diurétiques de l'anse ou diurétiques thiazidiques)	T	Les variations du tracé obtenu à l'ECG et/ou l'hypokaliémie peuvent être considérablement accentuées par l'usage concomitant de bêta-agonistes, surtout si ces derniers sont administrés à des doses supérieures aux doses recommandées.	Même si la portée de ces effets sur le plan clinique reste inconnue, la prudence s'impose lorsqu'un bêta-agoniste et un diurétique n'épargnant pas le potassium sont administrés en concomitance.
Agents allongeant l'intervalle QTc Inhibiteurs de la monoamine-oxydase et antidépresseurs tricycliques	T	L'effet exercé sur l'appareil cardiovasculaire pourrait être amplifié par ces agents. Les médicaments reconnus pour allonger l'intervalle QTc risquent davantage de provoquer des arythmies ventriculaires.	Le vilantérol, à l'instar des autres bêta$_2$-agonistes, doit être administré avec prudence aux patients traités par des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, des antidépresseurs tricycliques ou des médicaments reconnus pour allonger l'intervalle QTc.
Dérivés de la xanthine	T	Interaction pharmacodynamique possible (hausse du risque d'hypokaliémie)	La prudence s'impose lorsque des bêta-agonistes sont utilisés en concomitance.
Acide acétylsalicylique	T		La prudence s'impose lorsque des corticostéroïdes sont utilisés en concomitance dans les cas d'hypoprothrombinémie.

Légende : EC = Essai clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies. Aucune étude sur les interactions avec les aliments n'a été réalisée étant donné qu'aucun effet d'importance clinique de ce genre n'est à prévoir.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les BALA, comme le vilantérol, un des ingrédients actifs de BREO® ELLIPTA®, accroissent le risque de décès lié à l'asthme. Les données d'essais cliniques contrôlés dont on dispose donnent à penser que les BALA accroissent le risque d'hospitalisation liée à l'asthme chez les enfants et les adolescents.

Par conséquent, on ne doit prescrire BREO® ELLIPTA® à des patients asthmatiques que si l'emploi d'un médicament de prévention au long cours, comme un corticostéroïde en inhalation, ne permet pas de maîtriser l'asthme de manière satisfaisante ou si la gravité de la maladie justifie clairement l'instauration d'un traitement par un corticostéroïde en inhalation et par un BALA.

Une fois l'asthme maîtrisé de façon durable, on doit évaluer l'état du patient à intervalles réguliers. Il ne convient pas d'utiliser BREO® ELLIPTA® chez les patients dont l'asthme peut être maîtrisé de manière satisfaisante à l'aide de doses faibles ou modérées d'un corticostéroïde en inhalation (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

À l'instar des autres médicaments pour inhalation contenant un bêta$_2$-agoniste, BREO® ELLIPTA® ne doit pas être utilisé à une fréquence ou à des doses plus élevées que celles qui sont recommandées, ni en concomitance avec d'autres médicaments renfermant un BALA, pour éviter tout risque de surdosage. Au moment d'amorcer un traitement par BREO® ELLIPTA® chez un patient qui a pris un bêta$_2$-agoniste en inhalation à action rapide et à courte durée d'action régulièrement (p. ex., 4 fois par jour), on doit lui expliquer que dorénavant, il devra cesser l'emploi régulier de ce médicament et l'utiliser uniquement pour soulager les symptômes respiratoires aigus qui pourraient survenir pendant le traitement par BREO® ELLIPTA®.

Il est essentiel d'expliquer aux patients qu'ils ne doivent pas utiliser BREO® ELLIPTA® pour traiter leurs symptômes aigus d'asthme ou de MPOC. On doit leur prescrire un bronchodilatateur en inhalation à action rapide et à courte durée d'action (p. ex., le salbutamol) pour soulager leurs symptômes aigus tels que l'essoufflement, et leur conseiller de le garder à portée de la main en tout temps.

Un professionnel de la santé doit réévaluer régulièrement l'état des patients atteints d'asthme afin de s'assurer que la dose de BREO® ELLIPTA® prescrite est toujours optimale; celle-ci ne doit d'ailleurs être modifiée qu'après consultation médicale. On doit avoir recours à la plus faible dose permettant d'assurer une bonne maîtrise des symptômes.

On doit aviser le patient que, pour tirer pleinement parti du traitement, il faut prendre BREO® ELLIPTA® régulièrement, même s'il ne présente aucun symptôme.

Si une dose qui était auparavant efficace n'assure plus la maîtrise adéquate des symptômes de l'asthme, le patient doit consulter un médecin, car cela signifie que son état sous-jacent s'aggrave.

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de BREO® ELLIPTA® chez les adultes âgés de 18 ans et plus se décline comme suit :

	MPOC	**Asthme**
BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg	1 inhalation, 1 fois par jour	1 inhalation, 1 fois par jour
BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg	Non indiqué	1 inhalation, 1 fois par jour

MPOC

La posologie recommandée de BREO® ELLIPTA® est de 100 µg/25 µg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour. La dose maximale recommandée de BREO® ELLIPTA® est de 100 µg/25 µg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour.

BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg n'est pas indiqué pour le traitement de la MPOC.

Asthme

La posologie recommandée de BREO® ELLIPTA® est de 100 µg/25 µg ou 200 µg/25 µg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour. La dose maximale recommandée de BREO® ELLIPTA® est de 200 µg/25 µg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour.

La dose de départ est choisie en fonction de la gravité de l'asthme du patient. On doit envisager de prescrire BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg aux patients qui ont déjà reçu un traitement contenant une dose faible ou modérée d'un corticostéroïde. Dans le cas des patients qui ont déjà reçu un traitement contenant une dose modérée ou élevée d'un corticostéroïde, on doit envisager d'utiliser BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg.

Chez les patients qui ne répondent pas bien à BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour, le passage à BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg à raison de 1 inhalation, 1 fois par jour pourrait procurer une meilleure maîtrise de l'asthme.

Administration

BREO® ELLIPTA® se prend une fois par jour, à la même heure (matin ou soir), par inhalation orale uniquement. Il ne convient pas de prendre BREO® ELLIPTA® plus d'une fois par période de 24 heures. Après avoir pris leur médicament, les patients doivent se rincer la bouche avec de l'eau (sans l'avaler).

Posologie et populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

Insuffisance hépatique

L'exposition générale au furoate de fluticasone (C_{max} et ASC) pouvait tripler chez les sujets aux prises avec une forme légère, modérée ou sévère d'insuffisance hépatique. L'administration de BREO® ELLIPTA® aux patients atteints d'insuffisance hépatique commande la prudence, parce qu'ils risquent davantage d'éprouver des effets indésirables généraux associés aux corticostéroïdes. Il convient donc de surveiller l'apparition de tels effets. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère. Chez les patients accusant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, la dose maximale recommandée est de 100 µg/25 µg (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Oubli d'une dose

On doit dire aux patients que s'ils oublient de prendre une dose, il leur suffit simplement de prendre la prochaine dose à l'heure habituelle. Il n'y a pas lieu de leur recommander de prendre une dose de plus.

SURDOSAGE

BREO® ELLIPTA® contient du furoate de fluticasone et du vilantérol. Il n'y a pas de traitement particulier à opposer à une surdose de cette association de médicaments. Par conséquent, les risques propres à une surdose de chacun des ingrédients actifs pris individuellement s'appliquent à BREO® ELLIPTA® (voir leur description ci-dessous). Toute prise en charge supplémentaire doit reposer sur l'indication clinique ou sur les recommandations du centre antipoison de la région, le cas échéant.

Furoate de fluticasone

Le surdosage chronique (utilisation de doses excessives durant de longues périodes) peut entraîner des signes et des symptômes d'hypercorticisme (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le risque de toxicité aiguë imputable au corticostéroïde contenu dans BREO® ELLIPTA® consécutivement à une surdose de ce médicament est faible. En raison de la faible biodisponibilité générale du médicament (15,2 %) et de l'absence d'effets généraux aigus reliés au médicament au cours des essais cliniques, il est peu probable que le surdosage nécessite d'autres interventions que l'observation.

Les essais au cours desquels les sujets ont reçu des doses uniques ou multiples de furoate de fluticasone allant de 50 à 4 000 µg ont montré que cet agent est bien toléré. Une diminution de la cortisolémie moyenne a été observée aux doses de 500 µg ou plus administrées une fois par jour pendant 14 jours.

Vilantérol

Théoriquement, les signes et symptômes d'une surdose de vilantérol devraient être les mêmes que ceux qui sont habituellement observés à la suite d'une stimulation excessive des récepteurs bêta-adrénergiques (p. ex., angine de poitrine, hypertension ou hypotension, tachycardie accompagnée d'une fréquence cardiaque pouvant atteindre 200 battements/minute, arythmies, allongement de l'intervalle QTc, nervosité, céphalées, tremblements, convulsions, crampes musculaires, sécheresse buccale, palpitations, nausées, étourdissements, fatigue, malaise, insomnie, hyperglycémie, hypokaliémie, acidose métabolique). Comme c'est le cas avec tous les autres sympathomimétiques pour inhalation, une surdose de vilantérol peut provoquer un arrêt cardiaque, voire la mort.

Le traitement du surdosage repose sur l'abandon du traitement par BREO® ELLIPTA® et sur l'instauration d'un traitement symptomatique et/ou de soutien approprié. Le recours prudent à un bêtabloquant cardiosélectif peut être envisagé, mais tout en gardant à l'esprit que ce type de médicament peut provoquer un bronchospasme. Il est recommandé de surveiller la fonction cardiaque, notamment au moyen d'une électrocardiographie, en situation de surdosage.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

BREO® ELLIPTA® renferme du furoate de fluticasone (un corticostéroïde de synthèse) et du vilantérol (un bêta$_2$-agoniste sélectif à longue durée d'action). Le furoate de fluticasone et le vilantérol appartiennent à deux classes de médicaments distinctes et, de ce fait, exercent des effets différents sur les indices cliniques et physiologiques.

Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde trifluoré de synthèse doté d'une forte activité anti-inflammatoire. Le mécanisme exact grâce auquel le furoate de fluticasone atténue les symptômes de l'asthme et de la MPOC n'est pas encore connu. L'inflammation est un élément important de la pathogenèse de l'asthme et de la MPOC. Les recherches ont montré que les corticostéroïdes agissent de nombreuses manières sur une multitude de cellules (p. ex., mastocytes, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires neutrophiles, polynucléaires basophiles, macrophages et lymphocytes) et de médiateurs (p. ex., histamine, éicosanoïdes, leucotriènes et cytokines) intervenant dans le processus inflammatoire. Des modèles *in vitro* et *in vivo* ont permis de démontrer que le furoate de fluticasone exerce les effets particuliers suivants : activation de l'élément de réponse aux glucocorticoïdes, inhibition des facteurs de transcription pro-inflammatoires comme le NFκB qui entraîne l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires et inhibition de l'éosinophilie pulmonaire induite par des antigènes chez des rats sensibles. Ces effets anti-inflammatoires contribueraient à l'efficacité des corticostéroïdes.

Des études *in vitro* montrent aussi que le furoate de fluticasone a une affinité de liaison pour le récepteur des glucocorticoïdes humain qui est environ 29,9 fois plus grande que celle de la dexaméthasone et 1,7 fois plus grande que celle du propionate de fluticasone. Des études *in vitro* ont également révélé que la translocation du récepteur des glucocorticoïdes à l'intérieur du noyau cellulaire (condition essentielle à toute activité anti-inflammatoire) est plus rapide et plus durable avec le furoate de fluticasone qu'avec le propionate de fluticasone. La présence du récepteur des glucocorticoïdes à l'intérieur du noyau a en effet pu être observée 30 heures après l'exposition au furoate de fluticasone, ce qui n'a pas été le cas avec le propionate de fluticasone. La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Le vilantérol est un BALA sélectif dont les effets bronchodilatateurs se maintiennent pendant 24 heures. Les effets pharmacologiques de ces agents, y compris le vilantérol, s'expliquent du moins en partie par la stimulation de l'adényl-cyclase, l'enzyme intracellulaire qui catalyse la transformation de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine 3',5'-monophosphate (AMP) cyclique. L'augmentation du taux d'AMP cyclique entraîne le relâchement des muscles lisses des bronches et l'inhibition de la libération des médiateurs de l'hypersensibilité immédiate par les cellules, notamment les mastocytes. Même s'il est reconnu que les récepteurs bêta$_2$-adrénergiques sont les récepteurs adrénergiques les plus nombreux dans les muscles lisses des bronches et que les récepteurs bêta$_1$-adrénergiques prédominent dans le cœur, il n'en demeure pas moins

que de 10 à 50 % de l'ensemble des récepteurs adrénergiques de cet organe sont des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques. La fonction exacte de ces récepteurs n'a pas encore été cernée, mais leur présence porte à croire que même les agonistes ultra-sélectifs des récepteurs bêta$_2$-adrénergiques peuvent exercer des effets sur le cœur.

Pharmacodynamie

Furoate de fluticasone et vilantérol

Le délai d'action médian, défini par une augmentation de 100 mL du VEMS depuis le début de l'étude, se chiffrait à 16 minutes chez les patients ayant reçu l'association furoate de fluticasone-vilantérol à 100 µg/25 µg. Une fois le traitement amorcé, il faut parfois attendre une semaine ou plus avant que le médicament exerce son plein effet. Le délai d'action et l'ampleur du soulagement des symptômes peuvent varier d'un patient à un autre.

Rien n'indique que les effets pharmacologiques directs de BREO® ELLIPTA® sur la fonction respiratoire s'épuisent au fil du temps.

Furoate de fluticasone

C'est un fait reconnu que les corticostéroïdes administrés par voie générale exercent des effets indésirables sur la fonction de l'axe HHS et que ces derniers ont également été rapportés avec les corticostéroïdes administrés par inhalation ou par voie nasale (voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Sujets sains).

Selon les données pharmacologiques cliniques et les données cliniques, l'inhalation répétée de doses de furoate de fluticasone pouvant atteindre 400 µg par des sujets sains n'a pas systématiquement été reliée à des baisses statistiquement significatives de la cortisolémie et de la cortisolurie. À des doses plus élevées (au-delà de la limite supérieure de la marge thérapeutique), des baisses de ces paramètres typiques de la classe des corticostéroïdes ont également été observées. La cortisolémie des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée a diminué du tiers environ après qu'ils aient pris l'association formée de furoate de fluticasone et de vilantérol à 200 µg/25 µg, ce qui cadre avec l'augmentation de l'exposition générale au furoate de fluticasone. Un effet semblable est à prévoir chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère, qui recevraient cette dose.

Vilantérol

Les effets généraux de la classe des bêta-agonistes qui sont notoirement observés à la suite de l'administration de ces médicaments par voie générale comprennent l'hypokaliémie, l'hyperglycémie, une hausse de la tension artérielle, une accélération de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle QTc. Lorsque les bêta-agonistes sont utilisés en inhalation, ils exercent peu d'effets généraux en raison de leur administration localisée à l'intérieur des poumons, de la faiblesse des doses cliniques employées et du métabolisme de premier passage subi par la fraction de la dose qui est

avalée. Ces effets ont également tendance à s'émousser consécutivement à l'administration de doses répétées de ces médicaments.

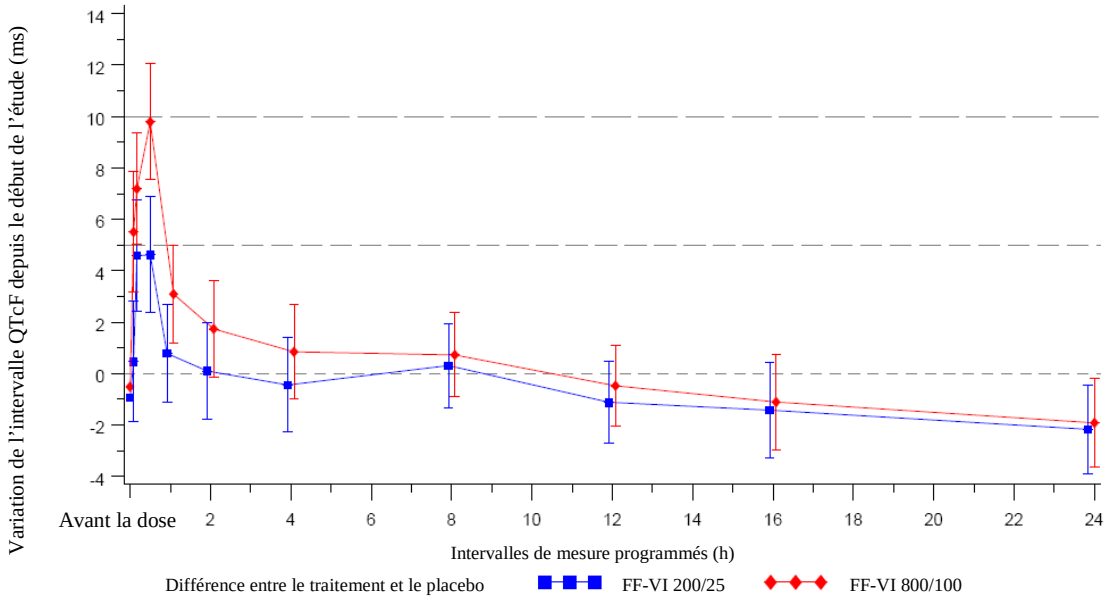
Les données de pharmacologie clinique laissent entendre que le vilantérol à 25 µg est dénué des effets généraux d'importance clinique associés à la classe des bêta$_2$-agonistes. Le vilantérol, qu'il ait été administré seul ou en association avec du furoate de fluticasone à des doses pouvant atteindre 50 µg, n'a pas été associé à des effets d'importance clinique ou statistiquement significatifs sur la kaliémie ni sur la glycémie. Administré à des doses de 100 µg, le vilantérol a été relié à de légères baisses de la kaliémie (0,1 mmol/L ou moins environ) et à de faibles hausses de la glycémie (moins de 1 mmol/L environ). Le vilantérol n'a pas été systématiquement relié à des effets tensionnels d'importance clinique ou statistiquement significatifs lorsqu'il était administré à des doses pouvant atteindre 100 µg. Lorsque des effets pharmacodynamiques étaient observés, rien n'indiquait que l'administration de doses répétées de vilantérol avait pour conséquence de les amplifier, tandis que certains autres effets s'estompaient.

Électrocardiographie et hémodynamie

L'effet de l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol sur les paramètres électrocardiographiques a été évalué dans le cadre d'une étude croisée menée à double insu chez 85 sujets sains répartis aléatoirement en 4 groupes, dont deux groupes témoins (placebo et agent actif). Des doses de furoate de fluticasone et de vilantérol de 200 µg/25 µg et de 800 µg/100 µg ont été administrées une fois par jour pendant 7 jours. Cette dernière teneur correspond à une dose jusqu'à 4 fois plus élevée de vilantérol que celle qui est recommandée et à une exposition générale au vilantérol 10 et 12 fois plus grande que celle qui est observée chez les patients atteints d'asthme et de MPOC, respectivement.

Des allongements de l'intervalle QTcF ont été observés, les plus prononcés ayant été notés 30 minutes après l'administration de la dose. Les variations moyennes de l'intervalle QTcF (ms) ajustées en fonction du placebo qui ont été enregistrées entre le début de l'étude et la trentième minute se chiffraient à 4,5 (IC à 90 % : de 2,1 à 6,9) dans le groupe ayant reçu l'association furoate de fluticasone et vilantérol à 200 µg/25 µg et à 9,6 (IC à 90 % : de 7,2 à 12,0) dans le groupe ayant reçu l'association furoate de fluticasone et vilantérol à 800 µg/100 µg.

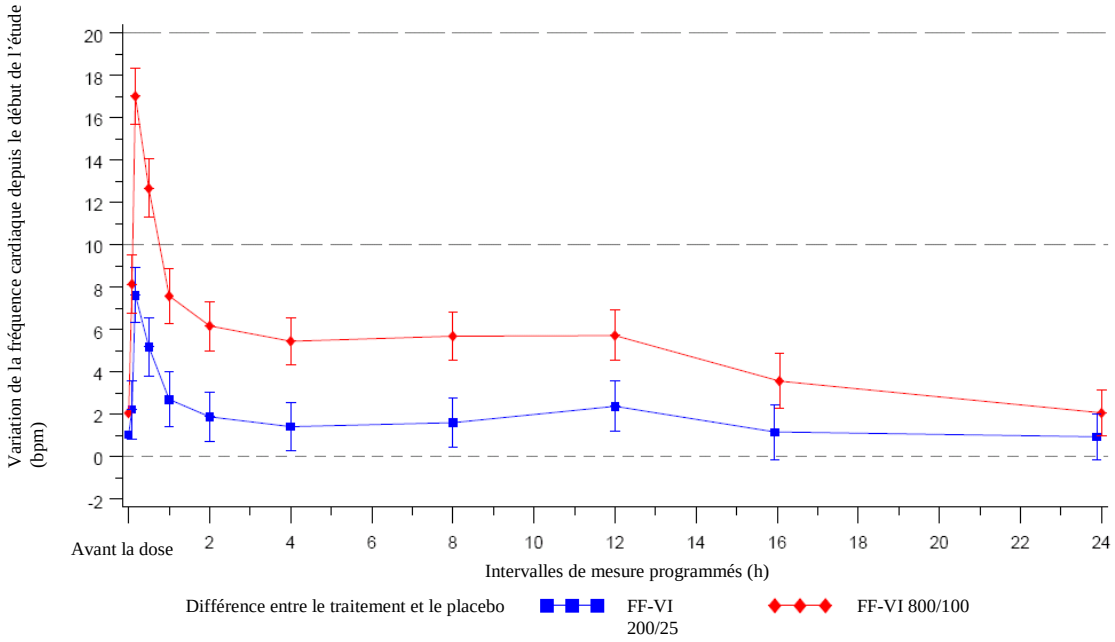
Figure 1 **Différence entre les traitements et le placebo pour ce qui est de l'intervalle QTcF : variation moyenne ajustée (et IC à 90 %) enregistrée à différentes heures (sur 24 heures) le 7e jour par rapport au début de l'étude – Population complète de sujets (données relatives à l'association FF-VI seulement; lecture manuelle des ÉCG)**



* QTcF = QT/RR 0,33

Des accélérations de la fréquence cardiaque ont été observées, les plus prononcées s'étant produites à 10 minutes. Les variations moyennes de la fréquence cardiaque (bpm) ajustées en fonction du placebo qui ont été enregistrées entre le début de l'étude et la dixième minute se chiffraient à 7,6 (IC à 90 % : de 6,3 à 8,9) dans le groupe ayant reçu l'association furoate de fluticasone et vilantérol à 200 µg/25 µg et à 17,0 (IC à 90 % : de 15,7 à 18,3) dans le groupe ayant reçu l'association furoate de fluticasone et vilantérol à 800 µg/100 µg.

Figure 2 Différence entre les traitements et le placebo pour ce qui est de la fréquence cardiaque : variation moyenne ajustée (et IC à 90 %) enregistrée à différentes heures (sur 24 heures) le 7e jour par rapport au début de l'étude – Population complète de sujets (données relatives à l'association FF-VI seulement; lecture manuelle des ÉCG)



(Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments réputés allonger l'intervalle QTc, Diurétiques n'épargnant pas le potassium [c.-à-d., diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques] et Dérivés de la xanthine.)

Effets cardiovasculaires observés chez les sujets atteints de MPOC : Au cours de 4 études cliniques de 6 et de 12 mois, les chercheurs n'ont relevé aucun signe d'un effet quelconque du traitement sur la fréquence cardiaque, sur l'intervalle QTcF ni sur la tension artérielle des sujets atteints de MPOC ayant reçu l'association médicamenteuse composée de furoate de fluticasone et de vilantérol à 50 µg/25 µg ou encore BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg ou à 200 µg/25 µg, un de ces deux ingrédients actifs seulement ou un placebo (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Effets cardiovasculaires observés chez les sujets atteints d'asthme : Au cours d'un essai clinique de 52 semaines, les chercheurs n'ont relevé aucun signe d'un effet quelconque du traitement sur l'intervalle QTcF ni sur la tension artérielle des sujets atteints d'asthme ayant reçu BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg ou à 200 µg/25 µg 1 fois par jour par comparaison avec ceux ayant été traités par du propionate de fluticasone à 500 µg 2 fois par jour. Toujours comparativement à ce dernier traitement, une augmentation de la fréquence cardiaque de 4 à 6 battements/minute a été observée 10 minutes après l'administration de BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg ou à 200 µg/25 µg. Lorsque la fréquence cardiaque a été examinée sur une période de 24 heures à l'aide d'un moniteur de Holter, l'effet a été moindre.

Pharmacocinétique

Tableau 5 Bilan pharmacocinétique du furoate de fluticasone et du vilantérol chez des sujets sains

Furoate de fluticasone et vilantérol à 800 µg/100 µg	**T_{max} (h)** **Médiane (min., max)**	**$t_{½}$ (h)** **Moyenne géométrique (% CV)**
Furoate de fluticasone à 800 µg	1,00 (de 0,08 à 3,00)	23,7 (22,6)
Vilantérol à 100 µg	0,17 (de 0,08 à 0,25)	2,47 (84,0)

Tableau 6 Bilan pharmacocinétique du furoate de fluticasone et du vilantérol (C_{max} et $ASC_{[0-24]}$) chez des sujets atteints de MPOC (moyenne géométrique [IC à 95 %])

BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg	**C_{max} (pg/mL)**	**$ASC_{(0-24)}$ (pg.h/mL)**
Furoate de fluticasone à 100 µg[1]	12,0 [de 10,9 à 13,0]	182,2 [de 169,6 à 194,7]
Vilantérol à 25 µg[2]	43,2 [de 41,8 à 44,6]	265,7 [de 259,5 à 271,9]

[1] Analyses des caractéristiques pharmacocinétiques des sujets atteints de MPOC ayant participé à 3 essais et ayant reçu BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg

[2] Analyses des caractéristiques pharmacocinétiques des sujets atteints de MPOC ayant participé à 4 essais et ayant reçu BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg

Tableau 7 Bilan pharmacocinétique du furoate de fluticasone et du vilantérol (C_{max} et $ASC_{[0-24]}$) chez des sujets atteints d'asthme (moyenne géométrique [IC à 95 %])

Population/Traitement	**C_{max} (pg/mL)**	**$ASC_{(0-24)}$ (pg.h/mL)**
Furoate de fluticasone à 100 µg[1]	16,0 [de 15,6 à 16,5]	244,3 [de 236,0 à 252,5]
Furoate de fluticasone à 200 µg[1]	31,4 [de 30,3 à 32,4]	495,3 [de 480,1 à 510,6]
Vilantérol à 25 µg[1]	49,5 [de 46,6 à 52,5]	168,7 [de 163,9 à 173,5]

[1] Analyses des caractéristiques pharmacocinétiques des sujets atteints d'asthme ayant participé à 4 essais et ayant reçu BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg ou à 200 µg/25 µg

Absorption :

Furoate de fluticasone : Le furoate de fluticasone agit directement dans les poumons. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de ce médicament ne peuvent servir à en prédire l'effet thérapeutique. La biodisponibilité absolue du furoate de fluticasone administré sous forme d'une association médicamenteuse composée de furoate de fluticasone et de vilantérol à 800 µg/100 µg s'élève à 15,2 %. L'exposition générale au furoate de fluticasone consécutive à son inhalation est surtout imputable à l'absorption de la fraction de la dose de médicament inhalée qui parvient aux poumons, puisque la biodisponibilité de la fraction avalée est de 1,26 % en moyenne.

Vilantérol : Le vilantérol agit directement dans les poumons. Par conséquent, les concentrations plasmatiques de ce médicament ne peuvent servir à en prédire l'effet thérapeutique. La biodisponibilité absolue du vilantérol administré sous forme d'une association médicamenteuse composée de furoate de fluticasone et de vilantérol à 800 µg/100 µg s'élève à 27,3 %. L'exposition générale au vilantérol consécutive à son inhalation est surtout imputable à l'absorption de la fraction de la dose de médicament inhalée qui parvient aux poumons, puisque la biodisponibilité de la fraction avalée est inférieure à 2 %.
L'exposition au vilantérol a été la même que les sujets aient reçu la monothérapie ou l'association médicamenteuse.

Distribution :

Furoate de fluticasone : Après son administration par voie intraveineuse à des sujets sains, le furoate de fluticasone a affiché un volume de distribution moyen de 661 L à l'état d'équilibre. Chez l'humain, le furoate de fluticasone se lie fortement aux protéines plasmatiques (99,6 %).

Vilantérol : Après son administration par voie intraveineuse à des sujets sains, le vilantérol a affiché un volume de distribution moyen de 165 L à l'état d'équilibre. Chez l'humain, le vilantérol se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 93,9 %.

Métabolisme :

Furoate de fluticasone : Après son administration par voie intraveineuse à des sujets sains, le furoate de fluticasone est principalement éliminé de la grande circulation par le foie au moyen de l'isoenzyme CYP3A4 (clairance plasmatique totale de 65,4 L/h). Le furoate de fluticasone subit rapidement un métabolisme de premier passage, et sa biotransformation se fait essentiellement par hydrolyse du groupement S-fluorométhyl-carbothioate, celle-ci aboutissant à la formation de métabolites dotés d'une activité corticostéroïde considérablement affaiblie. Aucun signe de clivage du groupement furoate conduisant à la formation de fluticasone n'est ressorti des études *in vivo*.

Vilantérol : Après son administration par voie intraveineuse, le vilantérol affiche une clairance plasmatique élevée, soit 108 L/heure. Après administration par voie orale, le vilantérol subit rapidement un métabolisme de premier passage, et sa biotransformation se fait essentiellement par O-désalkylation où intervient surtout l'isoenzyme CYP3A4, et qui aboutit à la formation d'une série de métabolites dotés d'une activité agoniste bêta$_1$-adrénergique et bêta$_2$-adrénergique considérablement atténuée.

Élimination :

Furoate de fluticasone : Le furoate de fluticasone et ses métabolites sont éliminés principalement dans les fèces, ce qui correspond à environ 101 % et 90 % de la dose administrée par voie orale et par voie intraveineuse, respectivement. L'excrétat urinaire contient environ 1 et 2 % de la dose administrée par voie orale et intraveineuse, respectivement. Après inhalations répétées, la demi-vie d'élimination plasmatique s'élève à 24 heures en moyenne.

Vilantérol : Après son administration par voie orale, le vilantérol est essentiellement biotransformé en métabolites qui sont ensuite excrétés dans l'urine et les fèces (environ 70 % et 30 % de la dose radiomarquée y sont récupérés, respectivement). Après une seule inhalation, la demi-vie d'élimination plasmatique se chiffre à 2,5 heures en moyenne. La demi-vie d'élimination plasmatique du vilantérol, déterminée après l'inhalation de multiples doses de vilantérol à 25 µg, est de 16,0 heures chez les patients atteints d'asthme et de 21,3 heures chez ceux présentant une MPOC.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Les analyses des caractéristiques pharmacocinétiques n'ont pas mis en lumière un effet lié à l'âge sur la pharmacocinétique du furoate de fluticasone ou du vilantérol chez les patients atteints d'asthme.

On a comparé BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (n = 1 009) au furoate de fluticasone à 100 µg (n = 1 010) lors d'une étude de 24 à 76 semaines sur les exacerbations. Les sujets étaient âgés de 42 ans en moyenne et avaient déjà subi au moins une exacerbation d'asthme ayant commandé l'administration de corticostéroïdes par voie orale ou générale, une visite aux urgences ou l'hospitalisation en vue du traitement de l'asthme au cours de l'année précédant leur admission à l'étude. Les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) formaient 14 % de la population à l'étude (n = 281). Dans ce groupe d'âge, l'exposition moyenne a été de 352 jours pour BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (n = 151) et de 355 jours pour le furoate de fluticasone à 100 µg (n = 130). Toujours dans ce groupe d'âge, 10 % des sujets traités par BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg ont signalé une exacerbation de leur asthme, contre 7 % de ceux sous furoate de fluticasone à 100 µg. Dans le groupe BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg, 4 des adolescents (2,6 %) ont été hospitalisés pour cause d'asthme; dans le groupe furoate de fluticasone à 100 µg, aucun des adolescents n'a été hospitalisé. Aucun décès lié à l'asthme, ni aucun cas d'asthme nécessitant l'intubation, n'a été relevé chez les adolescents.

Effets sur la croissance

Les corticostéroïdes administrés en inhalation orale peuvent réduire la vitesse de croissance chez les enfants et les adolescents. Un ralentissement de la croissance peut résulter d'une piètre maîtrise de l'asthme ou de la prise de corticostéroïdes, y compris les corticostéroïdes en inhalation. On ignore les effets de l'administration prolongée de corticostéroïdes en inhalation, dont le furoate fluticasone, durant l'enfance et l'adolescence sur la taille finale à l'âge adulte.

Des essais cliniques contrôlés ont montré que les corticostéroïdes en inhalation peuvent entraîner un ralentissement de la croissance chez les enfants. Le ralentissement moyen noté a été de l'ordre d'environ 1 cm/année (extrêmes : 0,3 et 1,8 cm/année) et semble être en lien avec la dose et la durée de l'exposition. Cet effet a été observé en l'absence de résultats d'épreuves de laboratoire démontrant une inhibition de la fonction de l'axe HHS, ce qui laisse croire que la vitesse de croissance représente un indicateur plus sensible de l'exposition générale aux corticostéroïdes chez les enfants que certains tests couramment employés pour évaluer cette fonction. Les effets à long terme du ralentissement de la croissance associé à la prise de corticostéroïdes en inhalation orale, y compris l'incidence sur la taille finale à l'âge adulte, sont inconnus. La possibilité de rattraper le retard après l'arrêt du traitement par un corticostéroïde en inhalation orale n'a pas été étudiée de façon adéquate. Il convient donc de surveiller régulièrement la croissance (p. ex., à l'aide d'un stadiomètre) des enfants et des adolescents recevant un corticostéroïde en inhalation orale, y compris BREO® ELLIPTA®. Les effets potentiels sur la croissance d'un traitement prolongé doivent être évalués par rapport aux bienfaits cliniques qu'offre le traitement et aux risques éventuels associés aux autres choix de traitement. Pour réduire au minimum les effets généraux des corticostéroïdes en inhalation orale, y compris BREO® ELLIPTA®, on doit avoir recours à la plus faible dose permettant d'assurer une bonne maîtrise des symptômes.

Dans une étude multicentrique d'un an menée à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôle par placebo, on a évalué les effets d'un traitement par le furoate de fluticasone en vaporisateur nasal à 110 µg 1 fois par jour sur la vitesse de croissance de 474 enfants prépubères (filles âgées de 5 à 7,5 ans et garçons de 5 à 8,5 ans), évaluée au moyen d'un stadiomètre. La vitesse de croissance moyenne pendant la période de traitement de 52 semaines a été plus lente chez les patients du groupe furoate de fluticasone en vaporisateur nasal (5,19 cm/année) que chez ceux du groupe placebo (5,46 cm/année). Le ralentissement moyen de la croissance a été de 0,27 cm/année (IC à 95 % : de 0,06 à 0,48; voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme).

Gériatrie : Selon les analyses des paramètres pharmacocinétiques, l'âge n'exercerait pas d'effet cliniquement pertinent sur les caractéristiques pharmacocinétiques du furoate de fluticasone ou du vilantérol chez les sujets atteints d'asthme ou de MPOC.

Les études cliniques ayant porté sur l'utilisation de BREO® ELLIPTA® dans le traitement de la MPOC ont compté 2 508 sujets âgés de 65 ans et plus et 564 sujets de 75 ans et plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'est ressortie quant à l'innocuité ou à l'efficacité de ce médicament entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Par ailleurs, selon

d'autres rapports d'expérience clinique, les sujets âgés et les plus jeunes répondent au traitement de façon similaire.

En tout, 854 sujets âgés de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques ayant porté sur l'utilisation de BREO® ELLIPTA® dans le traitement de l'asthme. Ce nombre a cependant été insuffisant pour déterminer si les patients de 65 ans et plus répondent différemment des patients plus jeunes à l'administration de BREO® ELLIPTA®.

Sexe : Selon les analyses des paramètres pharmacocinétiques, le sexe n'aurait aucune influence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du furoate de fluticasone ou du vilantérol chez les patients atteints d'asthme ou de MPOC.

Race : L'exposition générale ($ASC_{(0-24)}$) au furoate de fluticasone à 200 µg administré en inhalation était de 27 à 49 % plus élevée chez les sujets sains originaires d'Extrême-Orient (Japon, Corée et Chine) que chez les sujets de race blanche en bonne santé. Cette exposition générale plus marquée correspondait à une cortisolémie plus faible sur une période de 24 heures (22 %) uniquement chez les sujets d'origine japonaise comparativement à celle des sujets de race blanche. Des différences similaires ont été observées chez les sujets originaires d'Extrême-Orient atteints de MPOC. Dans les cas d'asthme, il a été estimé que la C_{max} du vilantérol est plus élevée (3 fois) chez les sujets d'origine asiatique que chez les sujets des autres races, mais que l'$ASC_{(0-24)}$ est comparable. Les valeurs maximales de la C_{max} ont toutefois été semblables à celles des sujets en bonne santé. De plus, chez les patients asthmatiques, ces différences n'ont pas influé sur les marqueurs d'effets généraux, comme l'excrétion urinaire du cortisol et la fréquence cardiaque. Enfin, lors d'essais cliniques menés chez des patients d'origine asiatique, rien n'a indiqué que l'exposition accrue de ces patients au furoate de fluticasone et au vilantérol accroît le risque d'effets indésirables.

Insuffisance hépatique : L'incidence de l'insuffisance hépatique sur les caractéristiques pharmacocinétiques d'une association médicamenteuse formée de furoate de fluticasone et de vilantérol a été évaluée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère (n = 9), modérée (n = 9) ou sévère (n = 8), qui ont été stratifiés au moyen du système de classification de Child-Pugh. Les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée et un groupe témoin composé de sujets sains (n = 9) ont reçu, une fois par jour durant 7 jours, une association de furoate de fluticasone à 200 µg et de vilantérol à 25 µg. Par précaution, les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère ont reçu une dose plus faible de cette association médicamenteuse, soit 100 µg de furoate de fluticasone et 12,5 µg de vilantérol, une fois par jour pendant 7 jours. Chez les patients accusant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, la dose maximale est de 100 µg/25 µg (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique).

Furoate de fluticasone : Au bout de 7 jours de traitement, les chercheurs ont constaté que l'exposition générale au furoate de fluticasone était plus élevée ($ASC_{[0-24]}$ jusqu'à 3 fois plus élevée) chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère que chez les sujets sains. Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée, la cortisolémie moyenne (sur 24 heures) était 34 % plus faible que celle qui a été mesurée chez les sujets sains.

Vilantérol : Les chercheurs ont constaté que l'insuffisance hépatique avait eu un effet nul sur l'exposition générale au vilantérol.

Insuffisance rénale : Ni l'exposition générale au furoate de fluticasone, ni celle au vilantérol ne se sont trouvées significativement augmentées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) comparativement aux sujets sains. Les effets de l'hémodialyse n'ont pas été étudiés.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Ne pas entreposer à une température supérieure à 25 °C. Conserver le produit dans un endroit sec, à l'abri d'une source de chaleur directe et des rayons du soleil.

Une fois entamé, le produit se conserve durant 6 semaines. BREO® ELLIPTA® doit être jeté de manière sécuritaire lorsque le compteur de doses indique « 0 » ou 6 semaines après avoir été retiré du plateau d'aluminium, selon la première éventualité.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

S'il est conservé au réfrigérateur, il convient de laisser l'inhalateur à la température ambiante pendant au moins 1 heure avant de l'utiliser.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

BREO® ELLIPTA® se présente dans un plateau doublé d'aluminium contenant un sachet qui renferme un agent dessiccatif. Le plateau est scellé au moyen d'un opercule pelable qui, de concert avec l'agent dessiccatif, protège le produit de l'humidité. L'opercule ne doit être enlevé qu'au moment de se servir du médicament pour la première fois. Une fois l'emballage ouvert, on doit jeter le sachet contenant l'agent dessiccatif.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

BREO® ELLIPTA® s'administre au moyen d'un inhalateur composé d'un boîtier en plastique gris pâle, d'un compteur de doses et d'un couvercle d'embout buccal bleu pâle. Cet inhalateur dissimule deux bandes d'aluminium comptant 14 ou 30 coques chacune. Chaque coque d'une de ces bandes contient une poudre sèche blanche de furoate de fluticasone micronisé (100 ou 200 µg) et de lactose monohydraté (12,5 mg) pour inhalation. Chacune des coques de l'autre bande renferme une poudre sèche blanche de triténatate de vilantérol micronisé (40 µg équivalant à 25 µg de vilantérol), du stéarate de magnésium (125 µg) et du lactose monohydraté (12,5 mg) pour inhalation. Le lactose monohydraté renferme des protéines du lait.

BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg : Chaque inhalation libère 100 microgrammes de furoate de fluticasone et 25 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate), ce qui correspond à une dose mesurée à la sortie de l'embout buccal de 92 microgrammes de furoate de fluticasone et de 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate).

BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg : Chaque inhalation libère 200 microgrammes de furoate de fluticasone et 25 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate), ce qui correspond à une dose mesurée à la sortie de l'embout buccal de 184 microgrammes de furoate de fluticasone et de 22 microgrammes de vilantérol (sous forme de trifénatate).

La quantité réelle de médicament qui parvient aux poumons dépend de facteurs propres au patient, comme le débit d'air inspiré et le temps inspiratoire.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

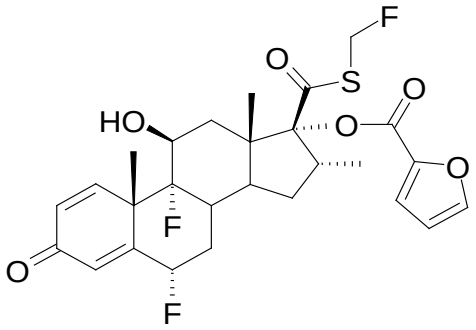
Substance pharmaceutique

Nom propre : Furoate de fluticasone

Nom chimique : (6α, 11β, 16α, 17α)-6,9-difluoro-17-{[(fluorométhyl)thio]carbonyl}-11-hydroxy-16-méthyl-3-oxoandrosta-1,4-diène-17-yl 2-furancarboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{27}H_{29}F_3O_6S$ 538,6

Formule développée :



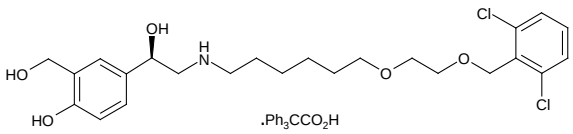
Propriétés physicochimiques : Le furoate de fluticasone est une poudre blanche, pratiquement insoluble dans l'eau.

Nom propre : trifénatate de vilantérol

Nom chimique : acide triphénylacétique-4-{(1R)-2-[(6-{2-[2,6-dicholorobenzyl)oxy]éthoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyéthyl}-2-(hydroxyméthyl)phénol (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5.C_{20}H_{16}O_2$ 774,8

Formule développée :



Propriétés physicochimiques Le vilantérol est une poudre blanche, pratiquement insoluble dans l'eau.

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques sur la MPOC

Quatre études cliniques réalisées chez des patients ayant reçu un diagnostic clinique de MPOC ont servi à évaluer l'efficacité de BREO® ELLIPTA® (voir le Tableau 8).

Deux études contrôlées avec répartition aléatoire d'une durée de 6 mois (HZC112206 et HZC112207, des études sur la fonction respiratoire) ont été mises sur pied afin d'évaluer l'efficacité de BREO® ELLIPTA® pour améliorer la fonction respiratoire (moyenne pondérée du VEMS mesuré sur une période de 4 heures suivant l'administration de la dose et VEMS minimal enregistré avant l'administration de la dose) chez des patients atteints de MPOC.

Deux études contrôlées avec répartition aléatoire d'une durée de 1 an (HZC102970 et HZC102871, des études sur les exacerbations de MPOC) ont été créées afin d'évaluer l'efficacité de BREO® ELLIPTA® pour raréfier les exacerbations de la MPOC (définies comme une aggravation des symptômes commandant une corticothérapie et/ou une antibiothérapie par voie orale ou l'hospitalisation du patient) chez des patients aux prises avec cette maladie et ayant déjà connu de tels épisodes.

Le Tableau 8 rend compte en détail du plan de ces études et des caractéristiques démographiques des patients.

Tableau 8 Résumé des données démographiques des participants aux études cliniques sur la MPOC

N° de l'étude	**Plan de l'étude Posologie, voie d'administration et durée du traitement**	**Sujets (n = nombre)**	**Âge moyen (extrêmes)**	**Sexe n (%)**
HZC112206	Étude multicentrique de 24 semaines, menée à double insu, avec contrôle placebo, répartition aléatoire et groupes parallèles visant à évaluer, chez des sujets atteints de MPOC, l'efficacité et l'innocuité de l'association FF-VI à 50 µg/25 µg, de l'association FF-VI à 100 µg/25 µg, du FF à 100 µg, du VI à 25 µg et d'un placebo, tous administrés une fois par jour	Total : 1 030 FF-VI à 50 µg/25 µg : 206 FF-VI à 100 µg/25 µg : 206 FF à 100 µg : 206 VI à 25 µg : 205 Placebo : 207	63 ans (40-85)	Hommes : 685 (67) Femmes : 345 (33)
HZC112207	Étude multicentrique de 24 semaines, menée à double insu, avec contrôle placebo, répartition aléatoire et groupes parallèles visant à évaluer, chez des sujets atteints de MPOC, l'efficacité et l'innocuité de l'association FF-VI à 100 µg/25 µg, de l'association FF-VI à 200 µg/25 µg, du FF à 100 µg, du FF à 200 µg, du VI à 25 µg et d'un placebo, tous administrés une fois par jour	Total : 1 224 FF-VI à 100 µg/25 µg : 204 FF-VI à 200 µg/25 µg : 205 FF à 100 µg : 204 FF à 200 µg : 203 VI à 25 µg : 203 Placebo : 205	62 ans (40-85)	Hommes : 885 (72) Femmes : 339 (28)
HZC102970	Étude multicentrique de 52 semaines, menée à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association FF-VI à 50 µg/25 µg, à 100 µg/25 µg et à 200 µg/25 µg et du VI à 25 µg, tous administrés une fois par jour, dans la réduction de la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou sévères de MPOC chez des patients ayant déjà vécu de tels épisodes	Total : 1 633 FF-VI à 50 µg/25 µg : 412 FF-VI à 100 µg/25 µg : 403 FF-VI à 200 µg/25 µg : 409 VI à 25 µg : 409	64 ans (40-88)	Hommes : 906 (55) Femmes : 727 (45)
HZC102871	Étude multicentrique de 52 semaines, menée à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association FF-VI à 50 µg/25 µg, à 100 µg/25 µg et à 200 µg/25 µg et du VI à 25 µg, tous administrés une fois par jour, dans la réduction de la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou sévères de MPOC chez des patients ayant déjà vécu de tels épisodes	Total : 1 622 FF-VI à 50 µg/25 µg : 408 FF-VI à 100 µg/25 µg : 403 FF-VI à 200 µg/25 µg : 402 VI à 25 µg : 409	64 ans (40-90)	Hommes : 964 (59) Femmes : 658 (41)

Remarques :
FF : furoate de fluticasone
VI : vilantérol

Études sur la fonction respiratoire

Les études HZC112206 et HZC112207, qui ont duré 24 semaines et ont été menées à double insu, avec contrôle placebo, répartition aléatoire et groupes parallèles, ont servi à comparer l'effet de BREO® ELLIPTA® à celui du vilantérol à 25 µg et du furoate de fluticasone utilisés en monothérapie, et à celui d'un placebo. Les 2 254 sujets ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude étaient majoritairement des hommes (70 %) de race blanche (84 %); leur âge s'étendait de 40 à 85 ans (moyenne : 62 ans). Au moment de la sélection, le VEMS moyen mesuré après la prise d'un agent bronchodilatateur correspondait à 48,1 % de la valeur théorique (extrêmes : 14 et 87 %) et la réversibilité moyenne s'élevait à 13,8 % (extrêmes : -41 % et 152 %). Les antécédents d'usage du tabac des patients s'établissaient à 44,1 paquets-années et 54 % des sujets fumaient.

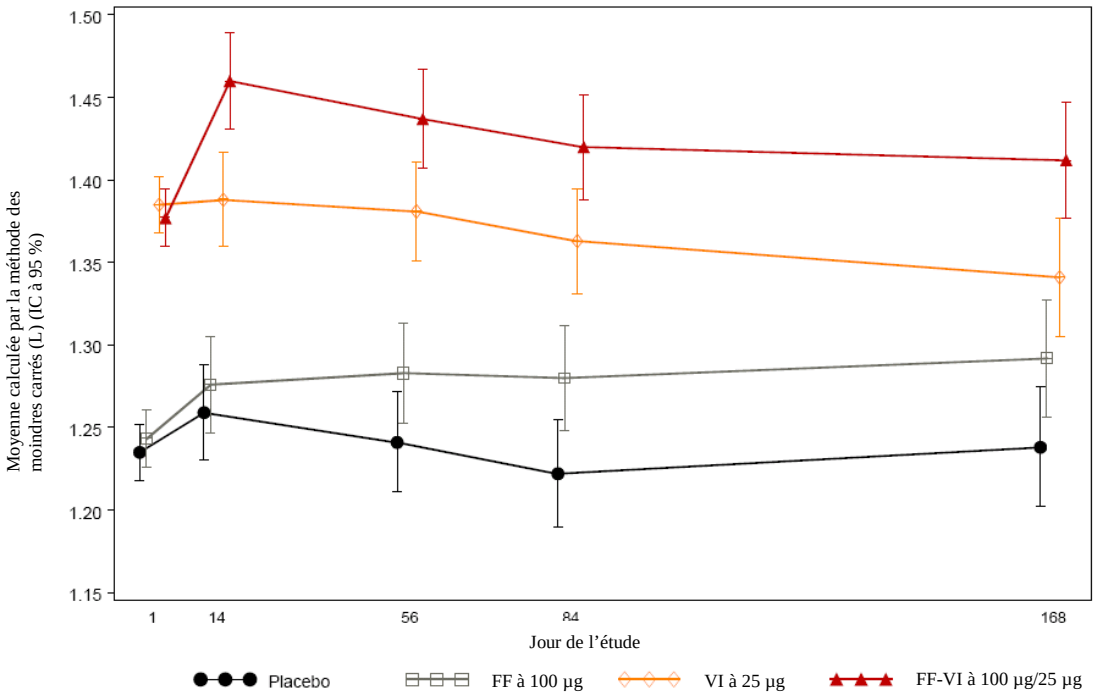
L'étude HZC112206 a servi à comparer l'efficacité d'une association de furoate de fluticasone à 50 µg et de vilantérol à 25 µg (n = 206) et de BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (n = 206) à celle du furoate de fluticasone à 100 µg (n = 206), du vilantérol à 25 µg (n = 205) et d'un placebo (n = 207), tous administrés une fois par jour.

L'étude HZC112207 a permis de comparer l'efficacité de BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (n = 204) et à 200 µg/25 µg (n = 205) avec celle du furoate de fluticasone à 100 µg (n = 204) et à 200 µg (n = 203), du vilantérol à 25 µg (n = 203) et d'un placebo (n = 205), tous administrés une fois par jour.

Les paramètres d'évaluation principaux de ces deux études étaient la moyenne pondérée du VEMS mesuré pendant les 4 heures suivant l'administration de la dose le 168^{e} jour, ainsi que la variation entre le début et la fin de l'étude du VEMS minimal mesuré avant l'administration de la dose.

À la fin de la période de traitement de 24 semaines de l'étude HZC112206, BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg avait permis d'améliorer la moyenne pondérée du VEMS (sur 4 heures) de 173 mL comparativement au placebo (Figure 3). L'étude HZC112207 a fait ressortir une hausse du même ordre (214 mL; données non illustrées). En outre, l'amélioration de la moyenne pondérée du VEMS (mesuré sur 4 heures) a été plus prononcée chez les patients ayant reçu BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg que chez ceux qui avaient reçu le furoate de fluticasone à 100 µg (écart de 120 et de 168 mL pour les études HZC112206 et HZC112207, respectivement), ce qui témoigne de l'apport du vilantérol dans l'amélioration de la fonction respiratoire obtenue avec BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg.

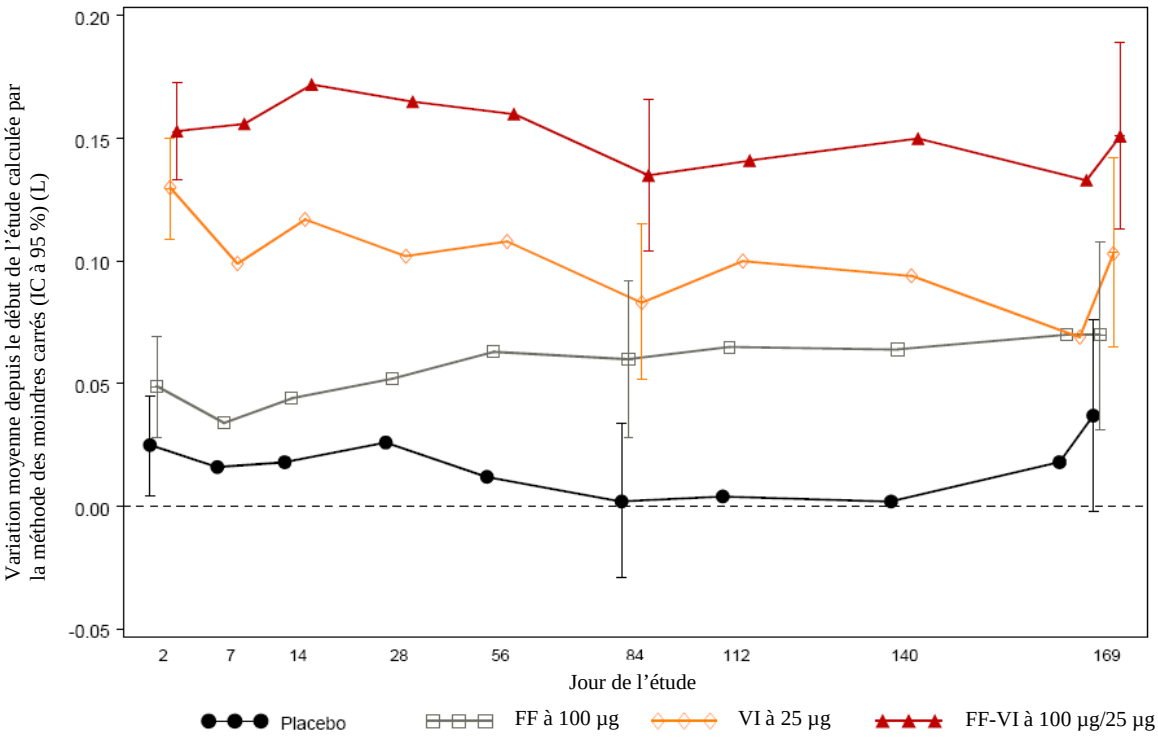
Figure 3 HZC112206 : Moyenne pondérée du VEMS (mesuré sur 4 heures) (L)



Remarques :
FF : furoate de fluticasone
VI : vilantérol

Quant à la deuxième variable principale, soit la variation du VEMS minimal entre le début de l'étude et le lendemain de la dernière journée de traitement, on a noté une augmentation de 115 mL durant l'étude HZC112206 (Figure 4) et de 144 mL pendant l'étude HZC112207 comparativement au placebo (données non illustrées). L'écart entre l'amélioration produite à ce chapitre par BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg et celle obtenue avec le vilantérol à 25 µg (de 45 à 48 mL) n'a pas franchi le seuil de la signification statistique.

Figure 4 HZC112206 : Variation du VEMS minimal depuis le début de l'étude (L)



Remarques :
FF : furoate de fluticasone
VI : vilantérol

Études sur les exacerbations

Les études HZC102970 et HZC102871 ont duré 52 semaines. Il s'agissait d'études menées à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles visant à comparer l'effet de BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg et à 100 µg/25 µg, d'une association de furoate de fluticasone et de vilantérol à 50 µg/25 µg et de vilantérol à 25 µg, tous administrés une fois par jour, sur la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou sévères chez des patients atteints de MPOC. Les participants devaient satisfaire aux critères d'admissibilité suivants : antécédents d'usage du tabac correspondant à 10 paquets-années au moins, rapport VEMS/CVF égal ou inférieur à 0,70 après la prise de salbutamol, VEMS équivalant à 70 % ou moins de la valeur théorique après la prise de salbutamol et antécédents documentés d'au moins 1 exacerbation de leur MPOC ayant commandé le recours à une antibiothérapie et/ou à une corticothérapie par voie orale ou encore leur hospitalisation au cours des 12 mois précédant la 1re visite.

La population en intention de traiter comptait 3 255 patients ayant des antécédents avérés de MPOC ainsi que des antécédents d'exacerbation (mais pas d'autres troubles respiratoires majeurs) et d'usage du tabac correspondant à 46,2 paquets-années en moyenne. Les sujets étaient majoritairement des hommes (57 %) de race blanche (85 %); leur âge s'étendait de 40 à 90 ans (moyenne : 64 ans). Au moment de la sélection des

sujets, le VEMS mesuré après l'administration d'un bronchodilatateur était de 1,29 L (extrêmes : 0,32 et 3,48 L) en moyenne et correspondait à 45,4 % de la valeur théorique (extrêmes : 12 et 91 %) en moyenne, tandis que le rapport VEMS/CVF moyen après la prise d'un bronchodilatateur se chiffrait à 45,5 % (extrêmes : 17 et 81 %), signes que le débit de l'air des patients composant l'effectif de l'étude était modérément à très gravement affaibli. Le taux moyen de réversibilité s'élevait à 14,5 % (extrêmes : -65 et 313 %).

Le paramètre d'évaluation principal était la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou sévères. Ces dernières étaient, par définition, une aggravation des symptômes commandant le recours à une corticothérapie administrée par voie orale et/ou une antibiothérapie, ou encore l'hospitalisation du patient. Les deux études comportaient une période préliminaire de 4 semaines durant laquelle tous les sujets recevaient, deux fois par jour et au su, une association composée de 50 µg de salmétérol et de 250 µg de propionate de fluticasone. Cette période avait pour fonction d'uniformiser la pharmacothérapie opposée à la MPOC et de stabiliser la maladie des patients avant le processus de répartition aléatoire au terme duquel ces derniers se verraient attribuer à l'insu le médicament à l'étude qu'ils étaient tenus de prendre durant 52 semaines. Préalablement à cette période préliminaire, les sujets devaient cesser d'utiliser les médicaments qu'ils prenaient pour traiter leur MPOC, sauf leurs bronchodilatateurs de secours à courte durée d'action. Étaient proscrits durant l'étude les médicaments suivants : bronchodilatateurs pour inhalation à longue durée d'action (bêta$_2$-agonistes et anticholinergiques), associations d'ipratropium et de salbutamol, bêta$_2$-agonistes administrés par voie orale et préparations à base de théophylline. Il était permis d'avoir recours à des corticostéroïdes et à des antibiotiques par voie orale pour le traitement ponctuel des exacerbations de MPOC, mais conformément à des directives strictes. Les sujets étaient autorisés à utiliser du salbutamol au besoin pendant toute la durée des études.

À la lumière des résultats des deux études, BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg administré une fois par jour a permis d'abaisser la fréquence annuelle des exacerbations modérées ou sévères de MPOC comparativement au vilantérol (Tableau 9).

Tableau 9 Analyse de la fréquence des exacerbations au terme d'un traitement de 12 mois

Paramètre	HZC102970		HZC102871	
	V (n = 409)	**FF-VI à 100 µg/25 µg (n = 403)**	**VI (n = 409)**	**FF-VI à 100 µg/25 µg (n = 403)**
Moyenne ajustée de la fréquence annuelle	1,14	0,90	1,05	0,70
Rapport vs VI IC à 95 %		0,79 (de 0,64 à 0,97)		0,66 (de 0,54 à 0,81)

Remarques :
FF : furoate de fluticasone
VI : vilantérol

À tous les intervalles de mesure de l'étude HZC102970, BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg a permis de réduire significativement le risque lié au temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou sévère comparativement au vilantérol à 25 µg utilisé seul (rapport des risques instantanés : 0,8 [IC à 95 % : de 0,66 à 0,99]). À tous les intervalles de mesure de l'étude HZC102871, le risque lié au temps écoulé avant la première exacerbation modérée ou sévère était numériquement plus faible chez les sujets ayant pris BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg que chez ceux qui avaient reçu du vilantérol à 25 µg seulement (rapport des risques instantanés : 0,72 [IC à 95 % : de 0,59 à 0,89]).

Au cours de l'étude HZC102970, BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg a permis d'abaisser significativement la fréquence annuelle des exacerbations commandant le recours à une corticothérapie par voie générale ou orale comparativement au vilantérol à 25 µg utilisé seul (rapport entre les deux fréquences : 0,77 [IC à 95 % : de 0,60 à 0,99]). Lors de l'étude HZC102871, la fréquence annuelle des exacerbations commandant le recours à une corticothérapie par voie générale ou orale était numériquement plus faible chez les sujets ayant pris BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg que chez ceux qui avaient reçu du vilantérol à 25 µg seulement (rapport entre les deux fréquences : 0,62 [IC à 95 % : de 0,49 à 0,78]).

Essais cliniques sur l’asthme

L’efficacité de BREO® ELLIPTA® a été évaluée dans le cadre de 4 essais cliniques menés à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles chez des adolescents et des adultes asthmatiques âgés de 12 ans et plus (voir le Tableau 10).

Trois des essais visaient à évaluer l’efficacité et l’innocuité de BREO® ELLIPTA® pris une fois par jour, en soirée, par des sujets dont l’asthme n’était pas maîtrisé par un corticostéroïde en inhalation ou un traitement associant un corticostéroïde en inhalation et un BALA. L’autre essai, qui a duré de 24 à 76 semaines, visait à comparer l’efficacité de BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg avec celle du furoate de fluticasone à 100 µg pour ce qui est de réduire la fréquence des exacerbations d’asthme, d’après le temps écoulé avant la première exacerbation. Les sujets avaient eu au moins une exacerbation d’asthme dans l’année précédant leur admission à l’étude.

Les médicaments à l’étude ont été administrés sous forme de poudre pour inhalation.

Même si ces essais comportaient des sujets âgés de 12 à 17 ans, soulignons que l’emploi de BREO® ELLIPTA® n’est pas approuvé dans ce groupe d’âge.

Le Tableau 10 rend compte en détail du plan de ces études sur l’asthme ainsi que des caractéristiques démographiques des patients.

Tableau 10 Résumé des données démographiques des participants aux études cliniques sur l'asthme

N° de l'étude	Plan de l'étude Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge (extrêmes)	Sexe n (%)
HZA106827	Étude multicentrique de 12 semaines, menée à double insu, avec répartition aléatoire, contrôle par placebo et groupes parallèles visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association FF-VI à 100 µg/25 µg et du FF à 100 µg, tous administrés une fois par jour, le soir, chez des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme bronchique persistant	Total : 609 FF-VI à 100 µg/25 µg : 201 FF à 100 µg : 205 Placebo : 203	12-84	Hommes : 256 (42) Femmes : 353 (58)
HZA116863	Étude multicentrique de 12 semaines, menée à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association FF-VI à 200 µg/25 µg et à 100 µg/25 µg et du FF à 100 µg, tous en poudre pour inhalation, dans le traitement de l'asthme persistant chez des adultes et des adolescents	Total : 1 039 FF-VI à 100 µg/25 µg : 346 FF-VI à 200 µg/25 µg : 346 FF à 100 µg : 347	12-82	Hommes : 411 (40) Femmes : 628 (60)
HZA106829	Étude multicentrique de 24 semaines, menée à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association FF-VI à 200 µg/25 µg administrée 1 fois par jour, le soir, avec celles du FF à 200 µg administré 1 fois par jour, le soir, et du PF à 500 µg administré 2 fois par jour à des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme persistant	Total : 586 FF-VI à 200 µg/25 µg : 197 FF à 200 µg : 194 PF à 500 µg : 195	12-76	Hommes : 241 (41) Femmes : 345 (59)
HZA106837	Étude multicentrique de 24 à 76 semaines, menée à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles visant à comparer l'efficacité de l'association FF-VI à 100 µg/25 µg sur la réduction de la fréquence des exacerbations d'asthme sévères avec celle du FF à 100 µg, en mesurant le temps écoulé avant la première exacerbation sévère d'asthme. Les deux médicaments ont été administrés 1 fois par jour, le soir, chez des sujets de 12 ans et plus atteints d'asthme qui avaient eu au moins une exacerbation de leur asthme dans l'année précédant l'admission à l'étude.	Total : 2 019 FF-VI à 100 µg/25 µg : 1 009 FF à 100 µg : 1 010	12-82	Hommes : 669 (33) Femmes : 1 350 (67)

Remarques :
FF-VI : BREO® ELLIPTA®
FF : furoate de fluticasone
PF : propionate de fluticasone
VI : vilantérol

Les essais HZA106827 et HZA106829 avaient tous deux comme coparamètres d'efficacité principaux la variation, par rapport au départ, du VEMS moyen pondéré sur 24 heures et du VEMS minimal mesuré approximativement 24 heures après la prise de la dernière dose au terme de l'étude (12 et 24 semaines, respectivement). Dans l'étude HZA106829, la variation, entre le début et la fin du traitement de 24 semaines, du pourcentage des périodes de 24 heures sans usage d'un médicament de secours était un paramètre secondaire de puissance adéquate. La variation, par rapport au départ, du pourcentage des périodes de 24 heures sans symptômes d'asthme constituait un paramètre secondaire.

L'étude HZA116863 avait pour paramètre d'efficacité principal la variation du VEMS moyen pondéré sur 24 heures entre le début de l'étude et la 12^{e} semaine. Deux des paramètres secondaires disposant d'une puissance adéquate étaient la variation du VEMS minimal mesuré environ 24 heures après la prise de la dernière dose à la 12^{e} semaine, ainsi que la variation du pourcentage des périodes de 24 heures sans usage d'un médicament de secours au cours des 12 semaines de traitement. La variation du pourcentage des périodes de 24 heures sans symptômes d'asthme enregistrée entre le début et la fin du traitement a également été évaluée à titre de paramètre secondaire.

La moyenne pondérée du VEMS (sur 24 heures) a été calculée à partir de mesures prises dans les 30 minutes précédant l'administration du médicament ainsi que de mesures prises en série 5, 15 et 30 minutes, puis 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 et 24 heures après la prise de la dernière dose prévue à l'étude.

Étude HZA106827

L'étude HZA106827 a été conçue pour comparer, pendant 12 semaines, l'efficacité de BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg avec celle du furoate de fluticasone à 100 µg et d'un placebo chez des patients atteints d'asthme. Ceux qui recevaient une dose faible ou moyenne d'un corticostéroïde en inhalation (propionate de fluticasone à raison de 100 à 250 µg 2 fois par jour ou l'équivalent) ou une faible dose d'un corticostéroïde en inhalation et un BALA (association de propionate de fluticasone et de salmétérol à 100 µg/50 µg 2 fois par jour ou l'équivalent) ont été admis à une période préliminaire de 4 semaines durant laquelle l'emploi du BALA a été arrêté. Les sujets qui ont signalé des symptômes et/ou l'emploi d'un bêta$_2$-agoniste de secours lors de cette période ont été admis à l'étude. Le VEMS initial moyen se situait à environ 70 % de la valeur théorique dans les divers groupes de traitement.

À la 12^{e} semaine, la variation du VEMS moyen pondéré sur 24 heures par rapport aux valeurs de départ dans un sous-groupe de patients (n = 309) a été significativement plus grande chez les patients traités par BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg que chez ceux ayant reçu un placebo. Elle a également été quantitativement, quoique non statistiquement, plus importante avec BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg qu'avec le furoate de fluticasone à 100 µg (voir le Tableau 11).

Toujours à la 12^{e} semaine, la variation du VEMS minimal depuis le début de l'étude a été significativement plus marquée avec BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg qu'avec le placebo, et quantitativement, quoique non statistiquement, plus importante sous BREO®

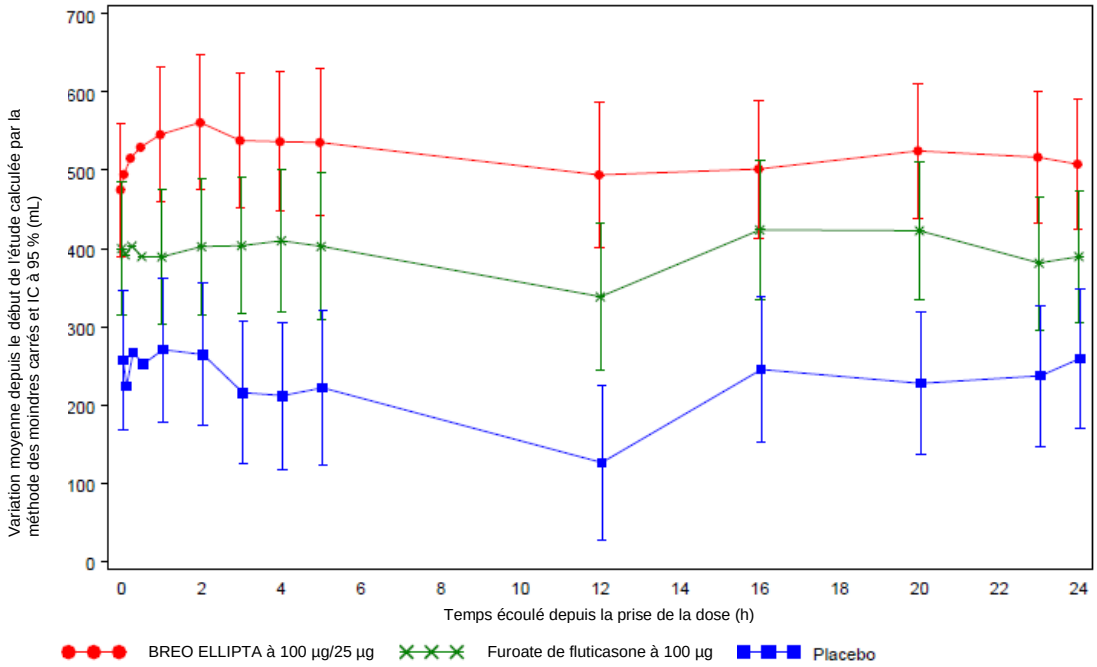
ELLIPTA® à 100 µg/25 µg que sous le furoate de fluticasone à 100 µg (voir le Tableau 11).

Tableau 11 Variation du VEMS moyen pondéré (sur 24 h) (mL) et du VEMS minimal (mL) entre le début de l'étude HZA106827 et la 12e semaine

	BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg
VEMS moyen pondéré	**(n = 108)**
Différence vs furoate de fluticasone à 100 µg (n = 106)	116
IC à 95 %	de -5 à 236
Valeur de *p*	0,060
Différence vs placebo (n = 95)	302
IC à 95 %	de 178 à 426
Valeur de *p*	< 0,001
VEMS minimal	**(n = 200)**
Différence vs furoate de fluticasone à 100 µg (n = 203)	36
IC à 95 %	de -48 à 120
Valeur de *p*	0,405
Différence vs placebo (n = 193)	172
IC à 95 %	de 87 à 258
Valeur de *p*	< 0,001

Les améliorations de la fonction respiratoire ont été maintenues durant la période de 24 heures suivant la prise de la dernière dose de BREO® ELLIPTA® comme le montrent les mesures en série du VEMS prises après 5, 15 et 30 minutes, puis 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 et 24 heures (voir la Figure 5).

Figure 5 **Variation moyenne des diverses mesures en série du VEMS (mL) prises sur 24 heures entre le début de l'étude et la 12e semaine de traitement (étude HZA106827)**



Étude HZA116863

L'étude HZA116863, d'une durée de 12 semaines, visait à évaluer l'efficacité de BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg et à 200 µg/25 µg ainsi que celle du furoate de fluticasone à 100 µg chez des sujets atteints d'asthme. Ceux qui recevaient une dose moyenne ou élevée d'un corticostéroïde en inhalation (correspondant ou supérieure à 250 µg de propionate de fluticasone administré 2 fois par jour ou l'équivalent) ou une dose moyenne d'un corticostéroïde en inhalation et un BALA (association de propionate de fluticasone et de salmétérol à 250 µg/50 µg 2 fois par jour ou l'équivalent) ont été admis à une période préliminaire de 4 semaines, durant laquelle le traitement par le BALA a été arrêté. Les sujets qui ont signalé des symptômes et/ou l'emploi d'un bêta$_2$-agoniste de secours lors de cette période ont été admis à l'étude. Le VEMS initial moyen se situait entre 61,13 % et 62,64 % de la valeur théorique dans les divers groupes de traitement.

Le VEMS moyen pondéré sur 24 heures a varié significativement plus entre le début de l'étude et la 12e semaine dans le groupe BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg que dans celui ayant reçu le furoate de fluticasone à 100 µg (voir le Tableau 12). Selon une analyse descriptive, la variation de la moyenne pondérée du VEMS (sur 24 heures) enregistrée depuis le début de l'étude dans le groupe traité par BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg s'est avérée quantitativement supérieure à celle notée dans le groupe BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (24 mL; IC à 95 % : de -37 à 86).

Tableau 12 Variation du VEMS moyen pondéré (sur 24 h) (mL) entre le début de l'étude HZA116863 et la 12e semaine

	BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg
VEMS moyen pondéré	**(n = 312)**
Différence vs furoate de fluticasone à 100 µg (n = 288)	108
IC à 95 %	de 45 à 171
Valeur de *p*	< 0,001

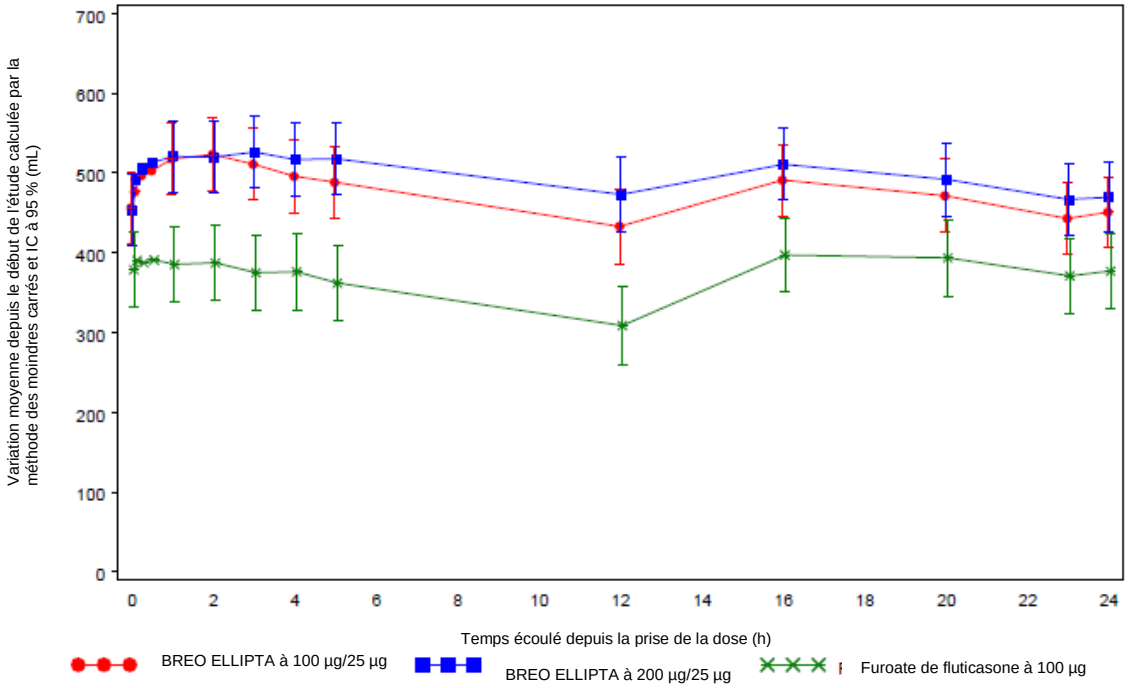
La variation du VEMS minimal entre le début de l'étude et la 12e semaine (paramètre secondaire de puissance adéquate) a été significativement supérieure dans le groupe BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (n = 334) à celle observée lors du traitement par le furoate de fluticasone à 100 µg (n = 336; 77 mL, IC à 95 % : de 16 à 138; *p* = 0,014). Selon une analyse descriptive, la variation du VEMS minimal chez les patients recevant BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg (n = 337) a été quantitativement plus importante que chez ceux traités par BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (16 mL; IC à 95 % : de -46 à 77) entre le début de l'étude et la 12e semaine.

Entre le début de l'étude et la 12e semaine, les patients qui recevaient BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg ont obtenu une augmentation du pourcentage des périodes de 24 heures sans usage d'un bêta$_2$-agoniste de secours (autre paramètre secondaire de puissance adéquate) significativement supérieure à celle enregistrée chez les patients traités par le furoate de fluticasone à 100 µg (12,2 %, ce qui équivaut à 0,9 jour de plus par semaine sans recours au médicament de secours).

Le pourcentage des périodes de 24 heures sans symptômes d'asthme entre le début et la fin de l'étude a également été significativement plus important chez les patients recevant BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg que chez ceux traités par le furoate de fluticasone à 100 µg (7,8 %, ce qui équivaut à 0,5 jour de plus par semaine sans symptômes d'asthme). Ce paramètre était inclus dans le plan statistique prédéfini, même s'il ne figurait pas expressément parmi les paramètres secondaires de puissance adéquate.

Les améliorations de la fonction respiratoire ont été maintenues durant la période de 24 heures suivant la prise de la dernière dose de BREO® ELLIPTA® comme le montrent les mesures en série du VEMS prises après 5, 15 et 30 minutes, puis 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 et 24 heures (voir la Figure 6).

Figure 6 **Variation moyenne des diverses mesures en série du VEMS (mL) prises sur 24 heures entre le début de l'étude et la 12e semaine de traitement (étude HZA116863)**



Étude HZA106829

L'étude HZA106829 a été menée pendant 24 semaines afin d'évaluer l'efficacité de BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg administré 1 fois par jour, du furoate de fluticasone à 200 µg administré 1 fois par jour et du propionate de fluticasone à 500 µg administré 2 fois par jour chez des patients atteints d'asthme. Les patients qui recevaient une dose élevée d'un corticostéroïde en inhalation (propionate de fluticasone à 500 µg 2 fois par jour ou l'équivalent) ou une dose moyenne d'un corticostéroïde en inhalation et un BALA (association de propionate de fluticasone et de salmétérol à 250 µg/50 µg 2 fois par jour ou l'équivalent) ont été admis à une période préliminaire de 4 semaines durant laquelle l'emploi du BALA a été arrêté. Les sujets qui ont signalé des symptômes et/ou l'emploi d'un bêta$_2$-agoniste de secours durant cette période ont été admis à l'étude. Le VEMS initial moyen correspondait à environ 67 % de la valeur théorique dans les divers groupes de traitement.

La variation, depuis le début de l'étude, du VEMS moyen pondéré sur 24 heures et du VEMS minimal s'est avérée significativement plus importante dans le groupe recevant BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg que dans celui recevant le furoate de fluticasone à 200 µg (voir le Tableau 13).

Tableau 13 Variation du VEMS moyen pondéré (sur 24 h) (mL) et du VEMS minimal (mL) entre le début de l'étude HZA106829 et la 24e semaine

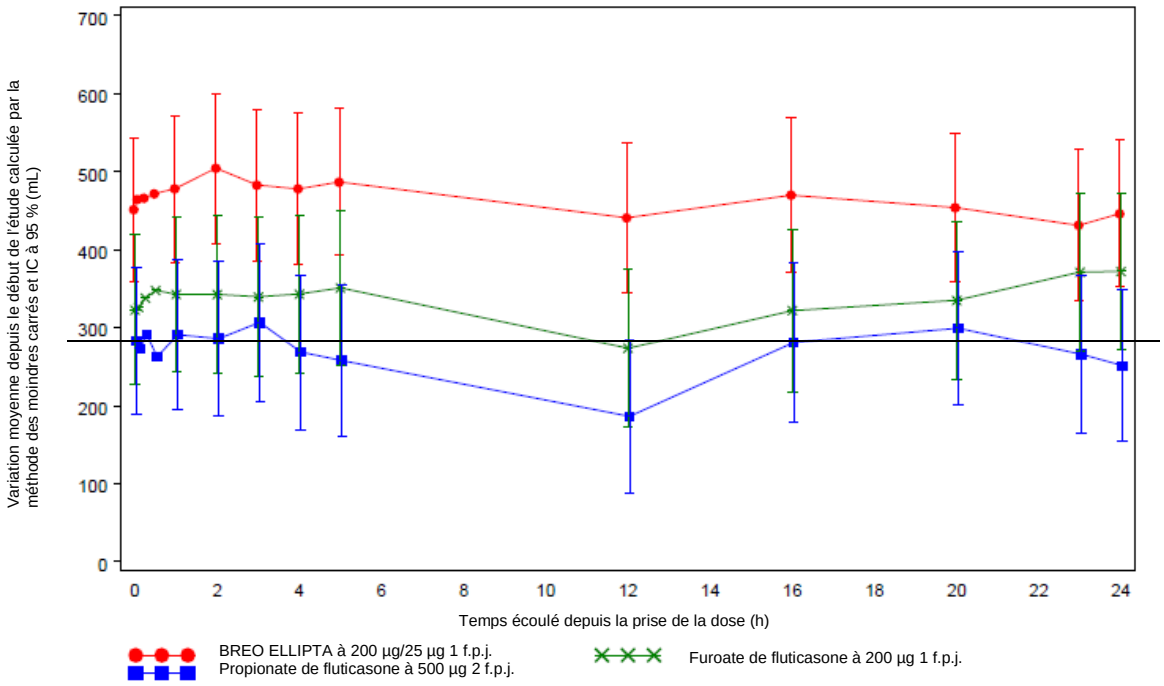
	BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg
VEMS moyen pondéré	**(n = 89)**
Différence vs furoate de fluticasone à 200 µg (n = 83)	136
IC à 95 %	de 1 à 270
Valeur de *p*	0,048
VEMS minimal	**(n = 187)**
Différence vs furoate de fluticasone à 200 µg (n = 186)	193
IC à 95 %	de 108 à 277
Valeur de *p*	< 0,001

La variation du VEMS moyen pondéré sur 24 heures s'est avérée significativement plus importante dans le groupe recevant BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg que dans celui recevant le propionate de fluticasone à 500 µg 2 fois par jour (206 mL; IC à 95 % : de 73 à 339; $p = 0,003$) entre le début de l'étude et la 24e semaine. La variation du VEMS minimal a également été significativement plus grande avec BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg qu'avec le propionate de fluticasone à 500 µg, 2 fois par jour (210 mL; IC à 95 % : de 127 à 294; $p < 0,001$) entre le début de l'étude et la 24e semaine.

Entre le début de l'étude et la 24e semaine, le pourcentage des périodes de 24 heures sans usage d'un bêta$_2$-agoniste de secours (paramètre secondaire de puissance adéquate) a augmenté de façon significative chez les patients qui recevaient BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg comparativement à celui enregistré chez les patients traités par le furoate de fluticasone à 200 µg (11,7 %, ce qui équivaut à 0,8 jour de plus par semaine sans recours au médicament de secours). Le pourcentage des périodes de 24 heures sans symptômes a également été significativement plus important chez les patients recevant BREO® ELLIPTA® à 200 µg/25 µg que chez ceux traités par le furoate de fluticasone à 200 µg entre le début et la fin de l'étude (8,4 %, ce qui équivaut à 0,6 jour de plus par semaine sans symptômes d'asthme). Ce paramètre était inclus dans le plan statistique prédéfini, même s'il ne figurait pas expressément parmi les paramètres secondaires de puissance adéquate.

Les améliorations de la fonction respiratoire ont été maintenues durant la période de 24 heures suivant la prise de la dernière dose de BREO® ELLIPTA® comme le montrent les mesures en série du VEMS prises après 5, 15 et 30 minutes, puis 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23 et 24 heures (voir la Figure 7).

Figure 7 **Variation moyenne des diverses mesures en série du VEMS (mL) prises sur 24 heures entre le début de l'étude et la 24e semaine de traitement (étude HZA106829)**



Étude sur les exacerbations

L'étude HZA106837 sur les exacerbations, d'une durée de 24 à 76 semaines, visait à évaluer si BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg réduisait de façon significative le risque d'exacerbation de l'asthme – mesuré d'après le temps écoulé avant la première exacerbation d'asthme – comparativement au furoate de fluticasone à 100 µg chez des sujets asthmatiques. Les patients qui recevaient une dose faible, moyenne ou élevée d'un corticostéroïde en inhalation (propionate de fluticasone à raison de 100 à 500 µg 2 fois par jour ou l'équivalent) ou une dose faible ou moyenne d'un corticostéroïde en inhalation et un BALA (association de propionate de fluticasone et de salmétérol à raison de 100 µg/50 µg à 250 µg/50 µg 2 fois par jour ou l'équivalent) et qui avaient des antécédents d'au moins une exacerbation de l'asthme ayant commandé l'administration de corticostéroïdes par voie orale ou générale, une visite aux urgences ou l'hospitalisation en vue du traitement de l'asthme au cours de l'année précédant leur admission à l'étude, ont été admis à une période préliminaire de 2 semaines durant laquelle l'emploi du BALA a été arrêté. Les sujets qui ont signalé des symptômes et/ou l'emploi d'un bêta$_2$-agoniste de secours lors de cette période ont été admis à l'étude. Le VEMS initial moyen se situait à environ 72 % de la valeur théorique dans les divers groupes de traitement.

La durée des traitements évalués variait de 24 semaines (minimum) à 76 semaines (maximum); la majorité des participants ont suivi le traitement pendant 52 semaines au moins. Les patients ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg ou du furoate de fluticasone à 100 µg, tous les deux

administrés une 1 fois par jour. Le paramètre d'évaluation principal de cette étude était le temps écoulé avant la première exacerbation d'asthme sévère. On entendait par exacerbation d'asthme sévère une détérioration telle de la maladie qu'elle commandait l'administration d'une corticothérapie par voie générale pendant au moins 3 jours, l'hospitalisation du patient ou une visite à l'urgence pour cause d'asthme ayant nécessité une corticothérapie par voie générale.

Au cours de cette étude, le risque d'exacerbation d'asthme sévère a été de 12,8 % chez les patients qui recevaient BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg comparativement à 15,9 % chez ceux qui prenaient du furoate de fluticasone à 100 µg, soit une réduction relative de 20 % (rapport des risques instantanés : 0,795; IC à 95 % : de 0,642 à 0,985; p = 0,036). Le taux annuel d'exacerbations sévères d'asthme par patient a été de 0,19 dans le groupe furoate de fluticasone à 100 µg (approximativement 1 tous les 5 ans) et de 0,14 dans le groupe BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg (approximativement 1 tous les 7 ans). Le rapport entre la fréquence des exacerbations d'asthme observée chez les sujets traités par BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg et celle obtenue chez les sujets qui prenaient le furoate de fluticasone à 100 µg était de 0,755 (IC à 95 % : de 0,603 à 0,945), ce qui correspond à une baisse de 25 % de la fréquence des exacerbations d'asthme sévères.

L'effet bronchodilatateur sur 24 heures de l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol s'est maintenu du début à la fin de l'année de traitement, sans signe de perte d'efficacité (aucune tachyphylaxie).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animaux

Les effets pharmacologiques et toxicologiques observés avec le furoate de fluticasone et le vilantérol durant les autres études hormis les études cliniques étaient ceux qui sont typiquement associés, selon le cas, aux glucocorticoïdes et aux bêta$_2$-agonistes. L'administration du furoate de fluticasone allié au vilantérol ne s'est pas traduite par de nouveaux effets toxiques d'importance.

Pharmacologie clinique

Effets sur la fonction de l'axe HHS

L'inhalation par des sujets sains de doses répétées de furoate de fluticasone atteignant 400 µg n'a pas été systématiquement reliée à une diminution statistiquement significative de la cortisolémie ou de la cortisolurie. Des baisses de ces paramètres ont cependant été observées à des doses supérieures à la marge thérapeutique.

Des méta-analyses pharmacocinétique et pharmacodynamique de population ont été menées pour caractériser la relation entre l'ASC$_{(0-24)}$ du furoate de fluticasone et la moyenne pondérée de la cortisolémie (mesurée sur 24 heures) ainsi que l'excrétion urinaire de cortisol sur 24 heures. La population étudiée était composée de sujets sains et de patients asthmatiques. L'ASC$_{(0-24)}$ moyenne estimée du furoate de fluticasone requise pour réduire la cortisolémie et la cortisolurie de 50 % (ASC$_{50}$) a été comparable dans les

deux modèles : 1 556 et 1 686 pg•h/mL, respectivement. Ces valeurs de l'ASC_{50} sont de nombreuses fois plus élevées que l'$ASC_{(0-24)}$ moyenne du furoate de fluticasone observée à la dose thérapeutique de 100 µg chez les sujets atteints de MPOC (182 pg•h/mL) et à la dose maximale de 200 µg chez les patients asthmatiques (495 pg•h/mL).

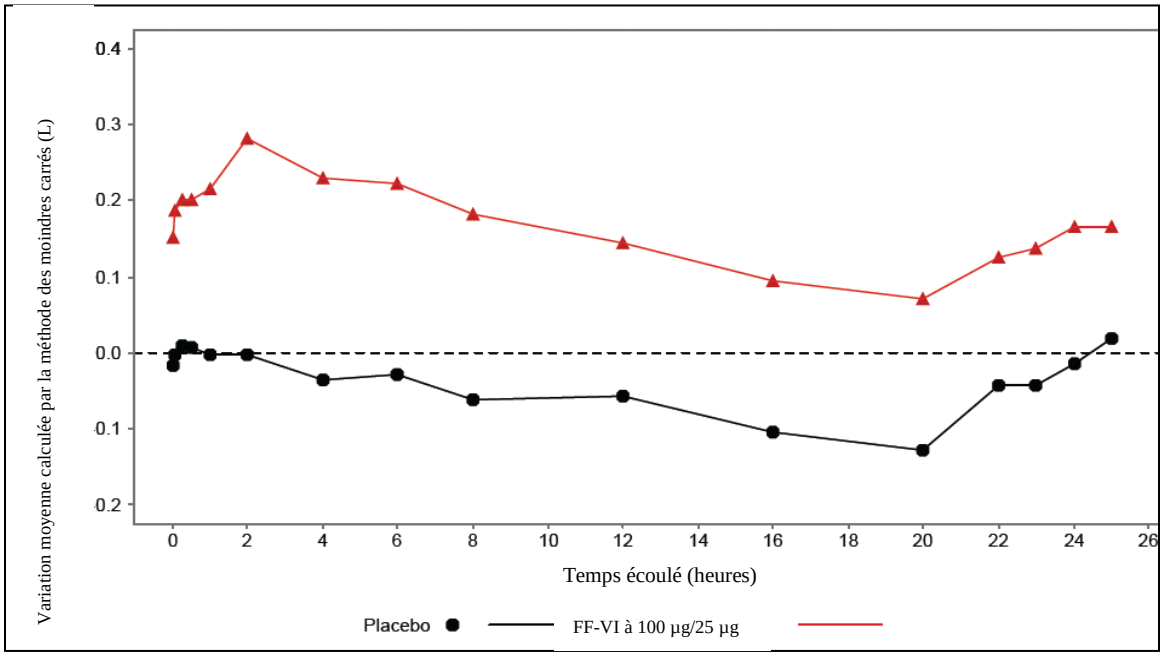
Lors de deux études de 6 mois sur la fonction respiratoire, les chercheurs n'ont constaté aucun effet sur l'excrétion urinaire du cortisol sur 24 heures chez un sous-groupe de sujets atteints de MPOC, qu'ils aient pris une association de furoate de fluticasone et de vilantérol (à 50 µg/25 µg, à 100 µg/25 µg ou à 200 µg/25 µg) ou du furoate de fluticasone seulement (à 100 ou à 200 µg).

Dans le cadre d'une étude sur l'asthme, le traitement par l'association de furoate de fluticasone et de vilantérol (à 100 µg/25 µg et à 200 µg/25 µg) administré pendant 6 semaines n'a pas eu d'effet sur la cortisolémie sur 24 heures.

L'administration d'un traitement de 28 jours à l'aide d'une association de furoate de fluticasone et de vilantérol (à 50 µg/25 µg, à 100 µg/25 µg et à 200 µg/25 µg) à des sujets atteints de MPOC a eu un effet nul sur la cortisolémie.

Durée et persistance des effets du traitement sur la fonction respiratoire
Une étude à double insu avec répartition aléatoire, trois permutations et blocs incomplets, menée chez 54 patients atteints de MPOC, a servi à comparer l'effet d'un placebo à celui de BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg sur les valeurs spirométriques enregistrées sur 24 heures au terme d'un traitement de 28 jours. Au dernier jour de traitement, BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg avait produit des augmentations statistiquement significatives de la moyenne pondérée obtenue pour le VEMS comparativement au placebo. Comme le montre la Figure 8, les améliorations de la fonction respiratoire ont duré 24 heures complètes et se sont perpétuées.

Figure 8 **Variation du VEMS du 28e au 29e jour (sur 25 heures) par rapport aux valeurs initiales**



Remarque :
FF-VI : BREO® ELLIPTA®

L'écart séparant la moyenne pondérée du VEMS (sur 24 heures) mesuré les 28e et 29e jours chez les sujets traités par BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg et ceux ayant reçu le placebo se chiffrait à 220 mL (IC à 95 % : de 165 à 275; $p < 0{,}001$). Qui plus est, le VEMS minimal mesuré le 29e jour était significativement plus élevé chez les sujets ayant reçu BREO® ELLIPTA®. L'écart entre BREO® ELLIPTA® à 100 µg/25 µg et le placebo se situait à 177 mL (IC à 95 % : de 97 à 257; $p < 0{,}001$).

TOXICOLOGIE

Furoate de fluticasone

Le furoate de fluticasone (FF) a été soumis à une évaluation toxicologique approfondie, dont les principaux résultats sont résumés au Tableau 14. Dans la plupart des études, le furoate de fluticasone a été administré par inhalation de façon à obtenir une exposition générale au médicament. Les principaux résultats concordent avec les observations faites au sujet de l'exposition générale aux glucocorticoïdes et couramment décrites dans le cas d'autres corticostéroïdes en inhalation vendus sur le marché. De façon caractéristique, les concentrations plasmatiques de furoate de fluticasone mesurées chez des patients ayant pris quotidiennement et de façon répétée des doses de 100 ou de 200 µg de ce médicament en inhalation se sont révélées inférieures à celles rapportées lors des études

de toxicologie effectuées chez les animaux (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Tableau 14 Résumé des principaux résultats des études de toxicologie réalisées sur le furoate de fluticasone

Type de l'étude et durée	Voie d'administration	Espèce	Dose (µg/kg/jour, sauf indication contraire)	Observations dignes d'intérêt
Dose unique	Orale Intraveineuse Inhalation	Souris	1 000, 1 500, 2 000 (mg/kg) 18 000, 30 000 7 100	Observations faites après l'administration de doses élevées uniques : perte de poids et déplétion en cellules lymphoïdes. On a noté une irritation gastrique après l'administration d'une forte dose orale chez le rat.
	Orale Intraveineuse Inhalation	Rat	1 000, 1 500, 2 000 (mg/kg) 12 000, 18 000 4 400	
[a]**Doses répétées** 4 semaines	Inhalation	Rat	6,9, 17,6, 71,7 6,5, 19,5, 72,0	Après l'administration répétée de FF par inhalation, on a observé une inhibition du gain de poids, une lymphocytopénie, une réduction du poids des surrénales ou une atrophie corticale, une hypocellularité des tissus lymphoïdes, et une hypocellularité et/ou une hypercellularité des adipocytes dans la moelle osseuse. Chez le chien, on a noté une baisse de la cortisolémie, un taux accru du glycogène hépatique et une infection secondaire à l'immunosuppression, ainsi que la survenue d'un syndrome cushingoïde durant le traitement prolongé. Des effets significatifs sur l'appareil respiratoire liés au traitement n'ont été observés chez aucune des espèces animales.
		Chien	10,6, 30,6, 105 9, 22, 74	
13 semaines	Inhalation	Souris	7,3, 18,6, 76,9	
		Rat	4,3, 8,5, 24,3	
		Chien	11,3, 33,0, 64,7	
26 semaines	Inhalation	Rat	3,2, 8,3, 20,3	
39 semaines	Inhalation	Chien	13,3, 30,1, 59,6	
Doses répétées 14 jours	Intranasale	Rat (mâle)	80, 160 (µg/jour)	Au cours des études portant sur la voie intranasale, les effets observés avec le FF ont été semblables à ceux enregistrés après l'inhalation de ce médicament. Au cours de l'étude de 26 semaines réalisée chez le chien, le seul effet local observé a été une augmentation du nombre de cellules caliciformes dans l'épithélium nasal, un effet considéré comme une réaction d'adaptation à l'administration topique de doses suprathérapeutiques de FF.
4 semaines	Intranasale	Chien	400, 1 200 (µg/jour)	
13 ou 26 semaines	Intranasale	Chien	1 200, 2 400 (µg/jour)	
Génotoxicité Test d'AMES Test de mutation génique sur cellules de	*in vitro*	S.o.*	Jusqu'à 1 000 (µg/plaque) jusqu'à 25 (µg/mL)	Au cours d'études *in vitro*, le FF n'a pas causé de mutation génétique chez les bactéries ni d'anomalies chromosomiques dans des cellules de mammifères.

Type de l'étude et durée	Voie d'administration	Espèce	Dose (µg/kg/jour, sauf indication contraire)	Observations dignes d'intérêt
lymphome de souris				
Test du micronoyau (2 doses espacées de 24 heures)	Intraveineuse	Rat	625, 1 000 1 000, 2 000, 4 000 10 000, 20 000, 40 000	Les tests du micronoyau réalisés *in vivo* chez le rat n'ont fait ressortir aucun signe de génotoxicité.
Carcinogénicité 104 semaines	Inhalation	Souris	2,2, 6,1, 18,8	Aucune augmentation de la fréquence des tumeurs liées au traitement n'est ressortie des études de deux ans sur l'administration du FF par inhalation chez le rat et la souris.
		Rat	1,0, 3,2, 8,6	
[b]**Toxicité pour la reproduction** Fertilité du mâle de 69 à 73 jours (débutant 28 jours avant la cohabitation)	Inhalation	Rat	6,6, 12,9, 29,4	Le FF n'a pas eu d'effets sur la performance durant l'accouplement ni sur la fertilité chez le rat ou la rate. Chez le rat, le seul signe de toxicité sur le développement a été une augmentation de la fréquence des cas d'ossification incomplète des sternèbres et un poids fœtal plus faible. Chez la lapine, des doses fortes (46,6 µg/kg/jour) ont causé l'avortement. On n'a pas observé d'anomalies squelettiques ou viscérales importantes chez le rat ni chez le lapin; chez des rates traitées par le FF durant la gestation et la lactation, on n'a pas observé d'effets sur le développement prénatal ou postnatal des ratons.
FFPSDEE** de 41 à 46 jours (du 14e jour avant l'accouplement au 17e jour de gestation)	Inhalation	Rat	11, 23, 91	Chez la rate, la DSENO sur le développement correspondait à environ 3 fois l'exposition générale observée chez les patients atteints d'asthme recevant des doses de FF de 200 µg/jour[a]; cette valeur s'approche de celle obtenue durant les études de fertilité menées chez le mâle et sur le DPP au cours desquelles les données toxicocinétiques n'ont pas été recueillies; les données relatives à l'ASC pour la DSENO n'ont pu être calculées pour l'étude ayant porté sur le DEF chez le lapin, mais, à la DSENO, la C_{max} était environ 4 fois plus élevée que chez les patients atteints d'asthme recevant du FF à 200 µg/jour[a].
DEF*** 13 jours (du 8e au 20e jour de gestation)	Inhalation	Lapin	9,7, 46,6, 85,1 1,8, 3,2, 8,1	
DPP**** 35 jours (du 6e au 20e jour après l'accouplement et du 2e au 21e jour après la mise bas)	Inhalation	Rat	5,5, 15,7, 27,2	

Type de l'étude et durée	Voie d'administration	Espèce	Dose (µg/kg/jour, sauf indication contraire)	Observations dignes d'intérêt
Toxicité juvénile***** 14 jours	Inhalation	Rat Chien	7,9, 27, 73 9,8, 23,4, 47,6	Les résultats obtenus chez les ratons et les chiots correspondaient aux effets notés avec le FF chez les animaux adultes.
28 jours	Intranasale	Chien	800 (µg/jour)	
Tolérance locale Propriété irritante pour la peau 4 heures 16 heures	Topique	Lapin	500 (µg) 0,2 (µg/mL)	Après l'application d'une dose unique sur la peau, le FF n'a pas causé d'irritation; de même, après l'application de la préparation clinique pour la voie intranasale sur l'œil, le médicament n'a presque pas causé d'irritation.
Propriété irritante pour les yeux Dose unique	Topique	Lapin	0,05 % (p/p)	
Autres effets toxiques Hypersensibilité respiratoire 5 jours	Inhalation	Cobaye (mâle)	De 67,1 à 71,2	L'inhalation de FF n'a entraîné aucun signe de réaction d'hypersensibilité des voies respiratoires.

Légende :
* S.o. = sans objet
** FFPSDEE = fertilité des femelles et premiers stades de développement embryonnaire et embryofœtal
*** DEF = développement embryofœtal
**** DPP = développement prénatal et postnatal
***** Au début de l'administration, les ratons étaient âgés d'environ 21 jours, et les chiots, d'environ 8 semaines.
a = Moyenne géométrique théorique de l'exposition générale au FF suivant l'administration d'une dose de 200 µg (en association avec du VI) chez des sujets atteints d'asthme = 0,0314 ng/mL (C_{max}) ou 0,495 ng.h/mL (ASC)

Vilantérol

Le vilantérol a été soumis à une évaluation toxicologique approfondie, dont les principaux résultats sont résumés au Tableau 15. Dans la plupart des études, le vilantérol a été administré par inhalation de façon à obtenir une exposition générale au médicament. Les principaux résultats concordent avec les observations faites au sujet de l'exposition générale aux bêta$_2$-agonistes et couramment décrites dans le cas d'autres BALA vendus sur le marché. De façon caractéristique, les concentrations plasmatiques de vilantérol mesurées chez des patients ayant pris quotidiennement et de façon répétée des doses de 25 µg de ce médicament se sont révélées inférieures à celles rapportées lors des études de toxicologie effectuées chez les animaux (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Tableau 15 Résumé des principaux résultats des études de toxicologie sur le vilantérol

Type de l'étude et durée	Voie d'administration	Espèce	Dose (µg/kg/jour, sauf indication contraire)	Observations dignes d'intérêt
Dose unique	Orale	Rat	5, 30, 100, 300 (mg/kg)	Aucune étude toxicologique à doses uniques n'a été effectuée sur le vilantérol, mais au cours des études de tolérabilité à doses uniques, les rats ont bien toléré une dose élevée de ce médicament administrée par voie orale. Chez le chien, l'administration d'une seule dose par inhalation a été liée à une vasodilatation, à une accélération du pouls et à une hausse de la concentration sérique de troponine I cardiaque.
	Inhalation	Chien	[H]135	
[a]**Dose répétée** 2 semaines	Orale	Souris	1 000, 10 000, 50 000	L'administration répétée de doses élevées de vilantérol par inhalation à des souris, à des rats et à des chiens a entraîné plusieurs signes cliniques (apathie, respiration laborieuse et/ou irrégulière, yeux mi-clos), de la tachycardie, une amplification du gain pondéral, diverses variations des résultats d'un certain nombre de paramètres biochimiques (p. ex., hausse des concentrations de phosphatase alcaline) et hématologiques, une irritabilité des voies respiratoires supérieures, une dégénérescence des myofibres des muscles squelettiques, une fibrose ou une nécrose myocardique et des hausses passagères de la concentration sérique de troponine I cardiaque, une involution du thymus, une intensification de la réduction ou de la raréfaction des hépatocytes périportaux, une raréfaction des hépatocytes centrolobulaires, une hyperplasie du myomètre, une amplification du développement des acini et de l'activité sécrétoire dans les glandes mammaires, une réduction des corps jaunes et des anomalies des cycles œstraux, et une hausse de la fréquence et de la gravité des kystes ovariens. Lors d'études de toxicologie ayant duré jusqu'à 39 semaines réalisées avec des doses répétées, comparativement à l'exposition générale (ASC) observée chez des patients atteints d'asthme prenant des doses de vilantérol de 25 µg/jour[b], celle du vilantérol administré à la DSENO était multipliée par au moins 30 chez les rates et par plus de 4 000 chez les rats; elle était multipliée par au moins 34 chez le chien et par 3 480 chez la souris.
	Inhalation	Souris	[H]51, 1 164, 5 814, 48 972	
		Rat	[H]50,4, 250,8, 771,6	
		Chien	10, 33, 137	
4 semaines	Inhalation	Rat	[H]45,1, 261,1, 708,7	
13 semaines	Inhalation	Souris	58,6, 1 020, 6 490, 38 200	
		Rat	56,2, 657,9, 10 392,6, 38 845,1	
		Chien	9,31, 66,0, 501	
26 semaines	Inhalation	Rat	57,7[F], 537, 2674, 10 253[M]	
39 semaines	Inhalation	Chien	9,55, 62,5, 510	

Type de l'étude et durée	Voie d'admi-nistration	Espèce	Dose (µg/kg/jour, sauf indication contraire)	Observations dignes d'intérêt
Génotoxicité Test d'Ames Test de mutation génique sur cellules de lymphome de souris TCEHD**	*in vitro*	S.o.*	jusqu'à ^{H}5 000 µg/plaque jusqu'à ^{H}35 µg/mL jusqu'à ^{H}32,5 µg/mL	Le vilantérol n'a pas fait preuve de pouvoir mutagène dans les bactéries et n'a pas provoqué de transformations morphologiques lors du test effectué sur des cellules embryonnaires de hamster doré, mais a causé une réaction à la fois non reproductible et équivoque à des concentrations extrêmement cytotoxiques en présence d'activation métabolique (S9) dans un test sur cellules de lymphome de souris. Le vilantérol ne s'est pas montré génotoxique *in vivo* au cours du test du micronoyau chez le rat ni de celui de la synthèse d'ADN non programmée.
Test du micronoyau (2 doses espacées de 24 heures)	Intraveineuse	Rat	^{H}7 800, 12 500	
Synthèse d'ADN non programmée (2 doses espacées de 14 heures)			^{H}3 750, 12 500	
Carcinogénicité 104 semaines	Inhalation	Souris	6,4, 62, 615, 6 150, 29 500	Lors d'études de cancérogénicité de deux ans, l'administration de vilantérol par inhalation a donné lieu aux observations suivantes : changements prolifératifs dans l'appareil reproducteur des femelles (hypertrophie/hyperplasie des muscles lisses péri-ovariens et du mésovarium, léiomyome du mésovarium chez la rate; hyperplasie et adénomes du stroma ovarien, hyperplasie et tumeurs du stroma des cordons sexuels, hypertrophie/hyperplasie des muscles lisses utérins, léiomyomes, léiomyosarcomes et hyperplasie endométriale glandulo-kystique chez la souris) et dans l'hypophyse (raccourcissement de la période de latence des néoplasmes hypophysaires). Une hausse de la fréquence des kystes ovariens a également été notée chez les deux espèces. Aucune augmentation significative sur le plan statistique de l'incidence des tumeurs liées au traitement n'a été observée aux doses de 615 et de 10,5 µg/kg/jour chez la souris et le rat, respectivement.
		Rat	10,5/3,47[a], 84,4/28,2[a], 84,4[a], 223, 657	

Type de l'étude et durée	Voie d'admi-nistration	Espèce	Dose (µg/kg/jour, sauf indication contraire)	Observations dignes d'intérêt
[b]**Toxicité pour la reproduction** Fertilité du mâle de 54 à 57 jours (à partir du 14e jour avant l'accouplement)	Inhalation	Rat	62, 824, 31 508	L'inhalation de vilantérol par des rats et des rates n'a eu aucun effet sur la fertilité de ces animaux et n'a exercé aucun effet indésirable sur les paramètres régissant les portées ni sur le développement fœtal. L'administration de vilantérol par voie orale à des rates n'a entraîné aucun effet défavorable sur le développement prénatal et postnatal des petits. L'administration de vilantérol par inhalation ou par voie sous-cutanée à des lapins a provoqué des anomalies fœtales (faible fréquence de fentes palatines, rétraction des paupières, fusion des sternèbres et/ou malformation de l'os frontal). Selon les données toxicocinétiques recueillies lors d'études de toxicologie réalisées avec des doses répétées de vilantérol administré par inhalation et par voie sous-cutanée, chez la rate, la DSENO sur le développement correspondait à environ 8 000 fois et à 133 fois l'exposition générale observée chez les patients atteints d'asthme recevant des doses de vilantérol de 25 µg/jour[b], respectivement. Ce paramètre n'a pu être déterminé chez la lapine consécutivement à l'administration du médicament par inhalation.
FFPSDE*** de 22 à 33 jours (de 2 semaines avant l'accouplement au 6e jour après)	Inhalation	Rat	49,4, 664, 37 112	
DEF**** 12 jours (du 6e au 17e jour après l'accouplement)	Inhalation	Rat	45,4, 613, 33 733	
13 jours (du 7e au 19e jour après l'accouplement)	Inhalation Sous-cutanée	Lapin	62,7, 591, 5 740 3,7, 30, 300	
DPP***** 35 jours (du 6e jour après l'accouplement au 20e jour après la mise bas)	Orale	Rat	300, 3 000, 10 000	
Tolérance locale Stimulation locale des ganglions lymphatiques 3 jours	Topique	Souris	50 µL à 50 % (p/p)	Le vilantérol n'a pas fait preuve de propriétés sensibilisantes lors de l'épreuve de stimulation locale des ganglions lymphatiques chez la souris. Il n'a pas non plus irrité la peau ni provoqué d'irritation sévère aux yeux lors d'essais réalisés sur des tissus humains reconstitués.
Propriété irritante pour la peau	Topique	S.o.*	25 mg	
Propriété irritante pour les yeux	Topique	S.o.*	30 mg	

Légende :
S.o. = sans objet
** TCEHD = Test sur cellules embryonnaires de hamster doré
*** FFPSDE = fertilité des femelles et premiers stades de développement embryonnaire
**** DEF = développement embryofœtal

Type de l'étude et durée	Voie d'administration	Espèce	Dose (µg/kg/jour, sauf indication contraire)	Observations dignes d'intérêt
***** DPP = développement prénatal et postnatal a = À la 86e semaine, la dose a été réduite chez les rates, passant de 84,4 à 28,2 µg/kg/jour et de 10,5 à 3,47 µg/kg/jour. b = Moyenne géométrique théorique de l'exposition générale au vilantérol suivant l'administration d'une dose de 25 µg (seul ou en association avec du FF) chez des sujets atteints d'asthme = 0,0495 ng/mL (C_{max}) ou 0,169 ng.h/mL (ASC) H = étude menée à l'aide d'un sel de α-phényl cinnamate (H) de vilantérol				

Furoate de fluticasone en association avec le vilantérol

De nombreuses études ont servi à évaluer l'association médicamenteuse formée de furoate de fluticasone (FF) et de vilantérol (VI). Leurs résultats principaux sont résumés au Tableau 16. Les observations faites lors de ces études correspondaient à celles recueillies dans le cadre des études ayant porté sur le FF et le VI utilisés en monothérapie, les effets exercés par le FF ayant tendance à prédominer. Les principaux résultats de ces études cadraient avec ceux qui sont habituellement obtenus consécutivement à une exposition générale aux glucocorticoïdes et aux bêta$_2$-agonistes et qui sont couramment rapportés dans le cas d'autres produits commercialisés ayant les mêmes cibles pharmacologiques. Aucune étude de carcinogénicité, de génotoxicité, de toxicité à doses uniques, de tolérance locale ou d'altération de la fertilité n'a été menée sur des associations alliant du furoate de fluticasone et du vilantérol.

Tableau 16 Résumé des principaux résultats des études de toxicologie sur l'association médicamenteuse formée de furoate de fluticasone et de vilantérol

Type de l'étude et durée	Voie d'administration	Espèce	Dose (µg/kg/jour; FF-VI)	Observations dignes d'intérêt
Doses répétées 4 semaines	Inhalation	Rat	34,9/0; 0/6,29; 33,5/8,31; 29,4/18,7; 33,0/25,5	Exception faite d'une hypersécrétion des glandes mammaires observée chez la rate et d'une perturbation de la diffusion du glycogène chez le chien, les effets observés dans les groupes traités par l'association médicamenteuse étaient généralement de même fréquence et/ou de même nature que ceux qui ont été observés chez les rats et les chiens exposés au FF et au VI employés seuls. Les effets liés au traitement augmentaient parallèlement à la dose de FF.
4 semaines	Inhalation	Chien	33,8/0; 0/0,953; 35,2/1,27; 33,3/3,71; 34,9/4,18	
13 semaines	Inhalation	Rat	56,4/0; 0/24,9; 7,85/5,24; 19,8/11,7; 53,8/30,7; 52,6/5,82	
13 semaines	Inhalation	Chien	56,1/0; 0/33,5; 6,92/3,81; 20,6/11,7; 63,9/35,0; 61,0/1,17	
[a]**Toxicité pour la reproduction** DEF** 12 jours (du 6e au 17e jour après l'accouplement)	Inhalation	Rat	82,0/0; 94,4/3,5; 94,9/98,3; 0/86,9; 7,9/8,3; 29,5/31,7	Les observations qui ont été faites dans les groupes ayant reçu une association de FF et de VI étaient similaires à celles recensées avec le FF en monothérapie, notamment le retard de croissance fœtale lié à une augmentation du nombre de petits présentant une ossification incomplète ou absence des sternèbres et de l'appendice xiphoïde.
Toxicité juvénile*** (14 jours)	Inhalation	Rat Chien	41,8/0; 0/20,4; 0/629,8; 32,8/18,8; 26,2/3,6 43,1/26,8; 39,8/1,1; 27,1/0; 0/30,6; 0/94,1	Les résultats des études sur la toxicité juvénile ont été généralement représentatifs d'un traitement par un corticostéroïde ou un bêta$_2$-agoniste, et aucun nouvel effet toxique n'a été observé après l'emploi de l'association médicamenteuse. Bien que la majorité des changements aient aussi été notés lors d'études sur la toxicité du traitement par inhalation chez les animaux adultes, certains résultats de l'examen des reins, des yeux, des os, des poumons et des dents – associés au FF – n'ont été obtenus que chez les chiots.
Toxicité juvénile*** (13 semaines)	Inhalation	Chien	59,9/0; 0/51,6; 7,07/9,32; 18,6/19,1; 57,8/62,0; 57,5/5,38	

Légende :
** DEF = développement embryofœtal

RÉFÉRENCES

Boscia JA, Pudi KK, Zvarich MT, Sanford L, Siederer SK et Crim C. Effect of Once-Daily Fluticasone Furoate/Vilanterol on 24-Hour Pulmonary Function in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Three-Way, Incomplete Block, Crossover Study. *Clin Ther*. Juillet 2012;34(8):1655-66.

Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, Shim JJ, Crim C, Sanford L, Lettis S, Barnhart F et Haumann B. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 agonist vilanterol in patients with COPD: A randomized placebo-controlled trial. *Chest*. Juillet 2012; 142(1):119-27.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

BREO® ELLIPTA®
furoate de fluticasone et vilantérol
en poudre sèche pour inhalation orale

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de BREO® ELLIPTA® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de BREO® ELLIPTA®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) :
BREO® ELLIPTA® à **100 µg/25 µg** est la **seule** teneur indiquée pour le traitement de la MPOC.

BREO® ELLIPTA® (**100 µg/25 µg**) est utilisé :
- pour le traitement prolongé de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC);
- pour réduire la probabilité d'exacerbations chez les personnes atteintes de MPOC qui ont déjà connu ce genre de poussées de la maladie.

Vous saurez que vous êtes en situation d'exacerbation si deux des symptômes suivants s'aggravent pendant plus de deux jours consécutifs :
- intensification inhabituelle de l'essoufflement; toux, respiration sifflante ou fatigue;
- production inhabituelle de mucus de par sa couleur, sa quantité ou sa consistance;
- sensation de serrement à la poitrine ou symptômes du rhume.

Asthme :
BREO® ELLIPTA® à **100 µg/25 µg et à 200 µg/25 µg** sont les teneurs indiquées pour le traitement de l'asthme.

BREO® ELLIPTA® (**100 µg/25 µg et 200 µg/25 µg**) est utilisé pour le traitement prolongé de l'asthme chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Les effets de ce médicament :
BREO® ELLIPTA® contient deux ingrédients actifs : le furoate de fluticasone et le vilantérol.
- Le furoate de fluticasone est un corticostéroïde en inhalation (CSI). Il réduit l'inflammation des voies respiratoires situées à l'intérieur des poumons, ce qui peut atténuer les problèmes respiratoires en présence de MPOC et d'asthme, et aide à prévenir les exacerbations de la MPOC.
- Le vilantérol est un bêta$_2$-agoniste à longue durée d'action (BALA). Il facilite le relâchement des muscles des voies respiratoires, ce qui favorise la dilatation de ces dernières. Cela permet le passage d'une plus grande quantité d'air dans les poumons au moment de l'inspiration et de l'expiration, et contribue à la prévention de l'essoufflement et de la respiration sifflante.

BREO® ELLIPTA® ne permet pas de guérir la MPOC ni l'asthme; il aide cependant à les maîtriser.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Ne prenez pas BREO® ELLIPTA® :
- pour soulager des symptômes de MPOC ou d'asthme soudains et sévères comme un essoufflement ou une respiration sifflante survenant brusquement. **BREO® ELLIPTA® n'est pas un médicament de secours en inhalation et il ne doit pas être employé pour obtenir un soulagement rapide des symptômes pendant une crise de MPOC ou d'asthme.** En cas de crise soudaine de MPOC ou d'asthme, il faut absolument que vous utilisiez un médicament de secours en inhalation;
- si vous avez moins de 18 ans;
- si vous êtes allergique à l'un des ingrédients médicinaux ou non médicinaux de ce produit;
- si vous avez une allergie au lactose ou une allergie sévère aux protéines du lait.

Les ingrédients médicinaux sont :
le furoate de fluticasone et le vilantérol.

Les ingrédients non médicinaux sont :
le lactose monohydraté (qui renferme des protéines du lait) et le stéarate de magnésium.

La présentation :
Poudre sèche pour inhalation orale : 100 µg/25 µg et 200 µg/25 µg

La poudre sèche, qui est contenue dans une série de coques séparées les unes des autres, est administrée au moyen de l'inhalateur ELLIPTA®. Chaque dose renferme 100 ou 200 µg de furoate de fluticasone et 25 µg de vilantérol.

Chaque inhalateur contient 30 doses (1 inhalation par jour pendant 30 jours).

Si un échantillon vous a été remis par votre médecin, il contiendra 14 doses (1 inhalation par jour pendant 14 jours).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mise en garde - Décès liés à l'asthme

Sachez que lorsqu'ils sont employés chez les patients asthmatiques, les bêta$_2$-agonistes à longue durée d'action (BALA) accroissent le risque de décès liés à l'asthme. En effet, au cours d'une étude de grande envergure ayant porté sur cette maladie, les chercheurs ont constaté que les décès imputables à des problèmes d'asthme avaient été plus nombreux chez les patients qui avaient utilisé un autre BALA (en l'occurrence, du salmétérol) que chez ceux qui n'avaient pas pris ce médicament. Cette observation pourrait aussi s'appliquer à BREO® ELLIPTA®.

- **Votre médecin évaluera la maîtrise de votre asthme à intervalles réguliers. Vous ne devez utiliser BREO® ELLIPTA® que si votre médecin juge que les autres médicaments antiasthmatiques (p. ex., corticostéroïdes en inhalation et inhalateur de secours) ne suffisent pas à vous soulager, ou que vous devez prendre deux médicaments d'entretien pour maîtriser votre asthme.**
- **BREO® ELLIPTA® ne doit pas être le premier médicament que vous utilisez, à moins d'avis contraire de votre médecin.**

Une fois votre asthme maîtrisé de façon durable, votre médecin évaluera votre état à intervalles réguliers. BREO® ELLIPTA® ne doit être utilisé que si l'emploi d'un corticostéroïde en inhalation ne maîtrise pas vos symptômes d'asthme de manière satisfaisante.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser BREO® ELLIPTA® si :

- vous avez une maladie du foie, car vous risquez davantage d'éprouver des effets secondaires;
- vous avez des problèmes cardiaques, des battements cardiaques irréguliers ou de l'hypertension artérielle (*haute pression*);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez déjà eu du muguet ou une infection fongique (à levures) dans la bouche;
- vous avez déjà eu des convulsions;
- vous avez des problèmes ou une maladie de la glande thyroïde;
- vous êtes diabétique;
- vous avez dû cesser de prendre un autre médicament pour soulager vos difficultés respiratoires parce que vous y étiez allergique ou parce qu'il vous causait des problèmes;
- vous prenez d'autres corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation;
- vous avez un problème avec votre système immunitaire;
- vous êtes allergique à des aliments ou à des médicaments;
- le taux de potassium dans votre sang est faible;
- vous avez déjà eu l'herpès oculaire ou des infections tuberculeuses, ou vous avez tout autre type d'infection virale, bactérienne, fongique (à levures) ou parasitaire.

BREO® ELLIPTA® n'est pas destiné au traitement des crises d'asthme aiguës ou de l'aggravation soudaine de l'essoufflement et de la respiration sifflante chez les patients atteints de MPOC. Si vous présentez une crise soudaine de respiration sifflante et d'essoufflement dans l'intervalle qui sépare vos doses de BREO® ELLIPTA®, vous devez utiliser le médicament « de soulagement » à action rapide, tel que le salbutamol (p. ex., VENTOLIN®) que vous a prescrit votre médecin. Utilisez ce médicament selon les directives de votre médecin.

Si vous ne prenez plus de corticostéroïdes par voie orale, vous devriez porter sur vous une carte d'avertissement indiquant que vous pourriez avoir besoin d'une corticothérapie d'appoint durant des périodes de stress ou pendant une exacerbation de votre MPOC.

Ne prenez pas d'autres médicaments contenant un BALA pour quelque raison que ce soit. Demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien de vous indiquer si vos autres médicaments contiennent un BALA.

Les personnes qui prennent des médicaments comme BREO® ELLIPTA® pendant longtemps sont plus vulnérables :

- aux fractures osseuses;
- à la fragilité des os (ostéoporose; hausse du risque de fractures osseuses).

Il faut donc être très prudent pour éviter le moindre accident, notamment les chutes.

Pendant le traitement par BREO® ELLIPTA®, vous devez éviter d'entrer en contact avec des personnes atteintes de la rougeole ou de la varicelle. Le cas échéant, informez-en votre médecin immédiatement.

Les médicaments comme BREO® ELLIPTA® peuvent provoquer des problèmes aux yeux, tels que :

- des cataractes : opacité du cristallin, vision trouble et douleur aux yeux;
- le glaucome : hausse de la pression à l'intérieur de l'œil, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le

glaucome peut entraîner une perte permanente de la vue;
- vous devriez donc subir un examen de la vue périodiquement.

Grossesse :
L'emploi de BREO® ELLIPTA® n'est habituellement pas recommandé durant la grossesse.

Avant de vous prescrire BREO® ELLIPTA®, le médecin soupèsera les bienfaits escomptés du traitement pour vous et les risques qu'il pourrait comporter pour le fœtus.

Allaitement :
On ignore si les ingrédients de BREO® ELLIPTA® passent dans le lait maternel. Si vous allaitez, il convient de **discuter avec votre médecin** avant de prendre BREO® ELLIPTA®.

MPOC : Si vous présentez les symptômes d'une exacerbation, informez-en votre médecin immédiatement.

Les patients atteints de MPOC risquent davantage de faire une pneumonie (infection des poumons). Les médicaments comme BREO® ELLIPTA® peuvent aussi augmenter le risque de pneumonie. Or, les symptômes de la pneumonie et ceux des exacerbations de la MPOC sont souvent similaires. Il est donc important de consulter votre médecin dès que vous soupçonnez une infection, puisque la moindre infection pulmonaire doit être traitée sans attendre. Votre médecin pourrait également vous recommander de vous faire vacciner contre la grippe chaque année.

Asthme : Avertissez votre médecin immédiatement si :
- Vous constatez un changement de vos symptômes, comme une augmentation de la fréquence de la toux, de la respiration sifflante ou du serrement de poitrine, ou une aggravation inhabituelle de l'essoufflement.
- Vous vous réveillez la nuit parce que votre respiration est sifflante ou à cause d'un serrement de poitrine ou d'un essoufflement.
- Vous prenez une quantité croissante de votre médicament « de soulagement » à action rapide.

Ces signes pourraient indiquer que votre asthme est peut-être en train de s'aggraver. Ne cessez pas de prendre BREO® ELLIPTA® sans consulter votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Informez votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments utilisés en médecine douce.

Les médicaments pouvant interagir avec BREO® ELLIPTA® comprennent les suivants :

- le kétoconazole utilisé pour traiter les infections fongiques;
- les médicaments utilisés contre le VIH;
- la clarithromycine utilisée pour traiter les infections bactériennes;
- les bêtabloquants utilisés pour abaisser la pression artérielle (p. ex., le propranolol) ou pour traiter d'autres problèmes cardiaques ou oculaires (p. ex., le timolol);
- les médicaments qui réduisent la concentration de potassium dans votre sang (c.-à-d. les diurétiques, qui stimulent l'excrétion d'urine) et qui sont employés pour abaisser la pression artérielle;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (c.-à-d. les antidépresseurs, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

BREO® ELLIPTA® ne soulage pas les symptômes soudains. Ayez toujours sous la main un inhalateur de secours pour traiter les symptômes qui apparaissent soudainement. Si vous n'avez pas de médicament de secours en inhalation, communiquez avec votre professionnel de la santé pour qu'il vous en prescrive un.

Par ailleurs, vous devez vous efforcer d'éviter les facteurs qui peuvent déclencher votre asthme, comme les acariens de la poussière, les moisissures, les animaux, la fumée du tabac et le pollen.

Il est important que vous continuiez à prendre BREO® ELLIPTA® avec régularité, même si vous vous sentez bien et que vous ne présentez pas de symptômes.

Ne cessez pas de prendre BREO® ELLIPTA® sans consulter votre médecin.

Prenez BREO® ELLIPTA® :
- en respectant à la lettre les recommandations de votre médecin;
- tous les jours;
- toutes les 24 heures, environ à la même heure chaque jour.

Rincez-vous la bouche avec de l'eau après chaque inhalation. N'avalez pas l'eau.

Si vous avez de la difficulté à utiliser BREO® ELLIPTA® ou si vous avez le moindre doute sur la façon ou le moment de vous en servir, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Dose habituelle chez les adultes atteints de MPOC :
Une inhalation une fois par jour, par la bouche.

Dose habituelle chez les adultes atteints d'asthme :
Une inhalation une fois par jour, par la bouche.
Votre médecin déterminera la dose qu'il vous faut d'après la gravité de votre asthme et la présence d'une maladie du foie.

Si vous avez une maladie du foie, le médecin pourrait décider de vous prescrire la teneur la plus faible de BREO® ELLIPTA® (100 µg/25 µg).

Ne dépassez pas la dose recommandée.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Si vous prenez une dose trop élevée de BREO® ELLIPTA® (c'est-à-dire, une dose plus forte que celle prescrite par votre médecin) par inadvertance, il se peut que vous ayez mal à la tête, que vous ressentiez des tremblements ou que vous ayez l'impression que votre cœur bat plus vite que d'habitude. Si cela se produit, consultez votre médecin ou votre pharmacien sans tarder.

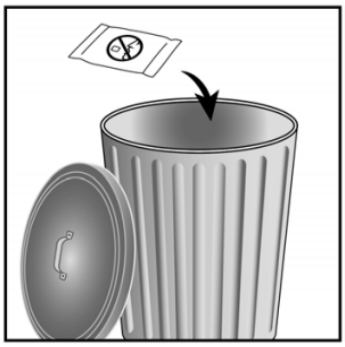
Si vous vous rendez compte que vous prenez depuis un bon bout de temps une dose de BREO® ELLIPTA® plus élevée que celle qui vous avait été prescrite, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

Oubli d'une dose :
Si vous avez oublié une dose, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain. **Ne** prenez **pas** une dose de médicament de plus pour compenser celle que vous avez oubliée.

À propos de l'inhalateur de BREO® ELLIPTA® :

L'inhalateur ELLIPTA® est emballé dans un plateau recouvert d'un film d'aluminium pelable**. Ne retirez pas le film d'aluminium avant d'être prêt à utiliser l'inhalateur**. Retirez le film pour accéder au plateau.

Après avoir enlevé le film, vous trouverez dans le plateau un petit sachet contenant un agent dessiccatif qui empêche l'humidité de s'y accumuler. Jetez-le. Veillez à garder ce sachet hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie, parce que l'ingestion ou l'inhalation de son contenu est nocive.



BREO® ELLIPTA® est périmé 6 semaines après l'ouverture du plateau.

L'inhalateur en plastique ELLIPTA® est composé d'un boîtier gris pâle, d'un couvercle d'embout buccal bleu pâle et d'un compteur de doses. Le couvercle dissimule l'embout buccal et l'évent qui ne se voient que lorsque le couvercle est ouvert.

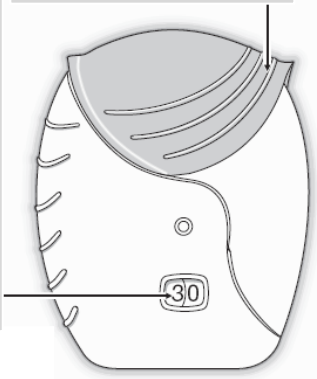
Compteur de doses
Il indique le nombre de doses de médicament qu'il reste dans l'inhalateur.

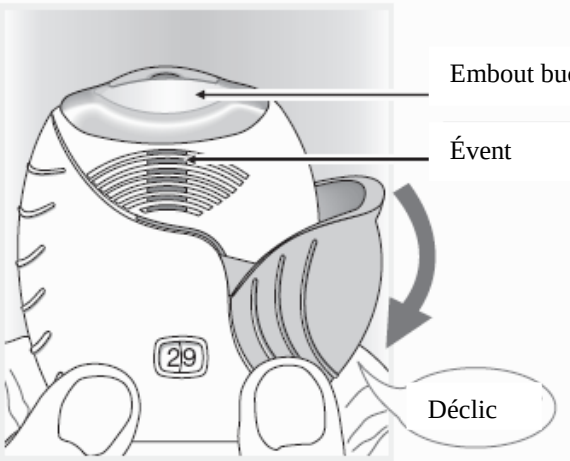
Le compteur de doses d'un inhalateur qui n'a pas encore servi indique exactement 30 doses (14 dans le cas des échantillons et des inhalateurs destinés aux hôpitaux).
Ce nombre baisse de **1** chaque fois que vous ouvrez le couvercle.

Lorsqu'il restera moins de 10 doses, la moitié du compteur de doses sera en rouge pour vous rappeler de renouveler votre ordonnance.

Une fois que vous aurez pris la dernière dose, la moitié du compteur de doses sera en rouge et le chiffre 0 sera affiché, signe que votre inhalateur est vide.

Couvercle
Chaque fois que vous ouvrez le couvercle, vous préparez une dose de médicament.





L'inhalateur ELLIPTA® est un dispositif prêt à l'emploi. Vous n'avez pas besoin de l'amorcer avant de l'utiliser pour la première fois.

Veuillez suivre les étapes suivantes pour utiliser votre inhalateur ELLIPTA® : OUVRIR, INHALER et FERMER. Le mode d'emploi fourni ci-après convient aussi bien aux inhalateurs ELLIPTA® de 30 que de 14 doses.

OUVRIR
Comment préparer l'inhalateur ELLIPTA® avant usage :
N'agitez l'inhalateur ELLIPTA® à aucun moment durant ce processus; c'est inutile.

1. L'inhalateur ELLIPTA® est en position fermée lorsque vous le sortez du plateau.

2. Laissez le couvercle fermé tant que vous n'êtes pas prêt à prendre une dose.

3. Lorsque vous serez prêt, faites glisser le couvercle bleu sur le côté jusqu'à ce que vous entendiez un déclic.

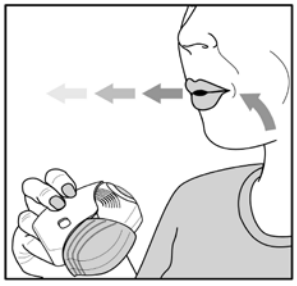
4. Le nombre affiché à la fenêtre du compteur de doses diminuera alors de 1. C'est signe que la dose est prête à être inhalée. *Si vous avez bien entendu le déclic, mais que le nombre indiqué par le compteur de doses n'a pas diminué, l'inhalateur* ***ne libérera pas le médicament.*** *Si cela se produit, rapportez l'inhalateur à votre pharmacien qui vous conseillera.*

Vous êtes maintenant prêt à prendre une dose.

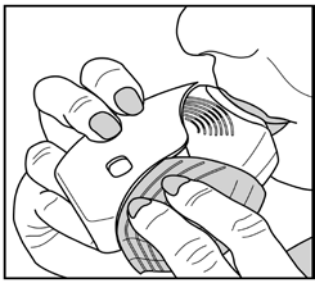
INHALER
Comment prendre une dose de médicament :

1. Installez-vous confortablement en position assise ou debout.

2. Tenez l'inhalateur ELLIPTA® loin de votre bouche et expirez profondément, mais pas au point où cela vous incommode. N'expirez pas dans l'inhalateur.

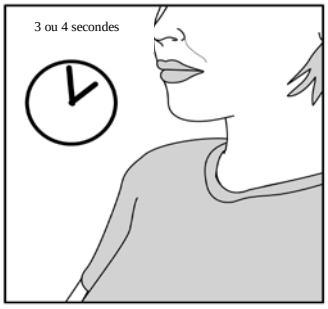


3. Placez l'embout buccal entre vos lèvres et refermez-les fermement autour de celui-ci. *Ne bloquez pas l'évent avec vos doigts ni l'embout buccal avec vos dents.*



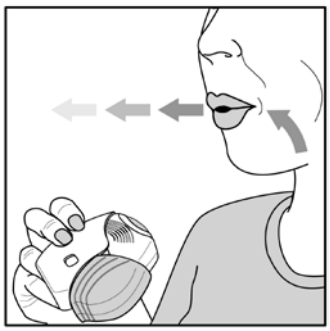
Ne bloquez pas l'évent avec vos doigts.

4. Prenez une longue inspiration bien profonde et régulière. Retenez votre respiration le plus longtemps possible (durant 3 ou 4 secondes au moins).



5. Retirez l'inhalateur de votre bouche.

6. Expirez lentement et doucement.



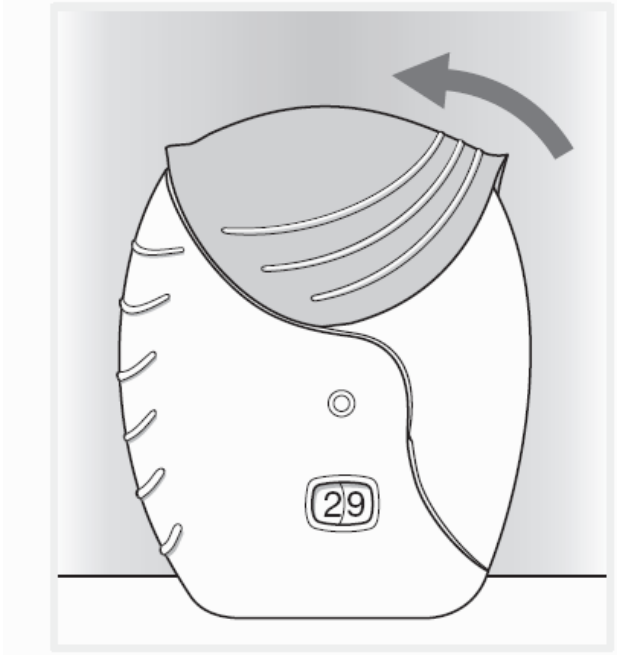
7. Respirez normalement.

8. Rincez votre bouche avec de l'eau. **N'**avalez **pas** l'eau.

Il est possible que vous ne goûtiez pas ou que vous ne sentiez pas le médicament passer, même quand vous utilisez l'inhalateur correctement.

Comment nettoyer l'inhalateur ELLIPTA® :
Après avoir inhalé le médicament, vous pouvez nettoyer l'embout buccal de l'inhalateur avec un papier-mouchoir propre et sec.

FERMER
Comment refermer l'inhalateur ELLIPTA® :
Après avoir nettoyé l'inhalateur ELLIPTA®, vous devez faire glisser le couvercle complètement vers le haut pour qu'il couvre bien l'embout buccal.



IMPORTANT
Vous devez ouvrir le couvercle de l'inhalateur ELLIPTA® uniquement lorsque vous êtes prêt à prendre une dose de médicament. **Si vous ouvrez et fermez le couvercle de l'inhalateur ELLIPTA® sans inhaler le médicament, vous gaspillerez une dose. Il est impossible que le dispositif libère en une seule inhalation trop de médicament ou une double dose de médicament par accident.**

Lorsqu'il restera moins de 10 doses, la moitié du compteur de doses sera en rouge pour vous rappeler de renouveler votre ordonnance. Une fois que vous aurez pris la dernière dose, **la moitié du compteur de doses sera en rouge et le chiffre 0 sera affiché**, signe que votre inhalateur est vide. Par la suite, si vous ouvrez le couvercle, les deux parties du compteur de doses seront affichées en rouge.

Jetez l'inhalateur 6 semaines après avoir retiré le film d'aluminium recouvrant le plateau ou quand le compteur de doses affiche « 0 », selon la première éventualité.

Ne tentez jamais de changer les chiffres du compteur de doses ni d'enlever ce dernier de l'inhalateur. Le compteur de doses ne peut être remis au chiffre de départ, et il est fixé à demeure sur l'inhalateur.

EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- Démangeaisons, écoulement ou congestion du nez (rhinopharyngite)
- Infection du nez ou de la gorge
- Rhume
- Plaques en saillie et douloureuses dans la bouche ou la gorge causées par une infection à levures (*candidose*/muguet). Il est possible de prévenir cet effet secondaire en se rinçant la bouche avec de l'eau (ne pas avaler l'eau) immédiatement après avoir pris une dose de BREO® ELLIPTA®. Il peut également être utile de nettoyer les dentiers.
- Inflammation des sinus (sinusite)
- Douleur et irritation dans l'arrière-bouche et la gorge
- Maux de tête
- Troubles de la voix
- Douleur abdominale
- Grippe (influenza)
- Maux de dos
- Toux
- Nausées
- Élévation de la température (*fièvre*)
- Étourdissements
- Articulations douloureuses
- Enrouement et altération de la voix
- Infection des voies respiratoires
- Anxiété
- Tremblements

Si vous êtes fortement incommodé par l'un de ces effets secondaires, informez-en votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien.

BREO® ELLIPTA® peut entraîner des anomalies des résultats des épreuves de laboratoire telles qu'une baisse des concentrations de potassium et une hausse du taux de sucre dans le sang. Votre médecin décidera à quels moments vous subirez des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin sans attendre
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	**Muguet (infection à levures) :** plaques blanches dans la bouche et sur la langue, mal de gorge		✓	
	Bronchite (inflammation des poumons)		✓	
	Fractures osseuses ou ostéoporose : Les personnes en santé qui, normalement, ne se casseraient pas un os, peuvent ressentir soudainement de la douleur à un endroit ou l'autre du corps, notamment au poignet, dans la colonne vertébrale ou à la hanche. Il pourrait s'agir d'une fracture.		✓	
	MPOC (essoufflement, toux, malaise à la poitrine et production d'expectorations)		✓	
	Hypertension artérielle, accélération ou irrégularité des battements cardiaques		✓	

Fréquent	**Pneumonie** (*infection des poumons*) : fièvre, frissons, augmentation de la production d'expectorations, changement de couleur du mucus, intensification de la toux ou aggravation des difficultés respiratoires		✓	
	Symptômes pseudo-grippaux (*influenza*)		✓	
Peu fréquent	**Baisse de la concentration de potassium dans le sang :** irrégularité des battements cardiaques, faiblesse et spasmes musculaires, sensation générale de malaise		✓	
	Hausse du taux de sucre dans le sang : émission d'urine, soif et faim fréquentes	✓		
Rare	**Bronchospasme :** aggravation soudaine de l'essoufflement et de la respiration sifflante juste après avoir pris BREO® ELLIPTA®			✓
	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, rougeur, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke), respiration devenant très sifflante, toux ou difficulté à avaler ou à respirer, sensation soudaine de faiblesse ou sensation de tête légère (pouvant mener à un collapsus ou à un évanouissement)			✓
	Battements cardiaques rapides		✓	
	Palpitations cardiaques		✓	
Très rare	**Altération du fonctionnement des glandes surrénales :** fatigue, faiblesse, nausées et vomissements, hypotension artérielle		✓	
Inconnu	**Glaucome :** hausse de la pression à l'intérieur de l'œil et/ou douleur aux yeux		✓	
	Cataractes : opacité du cristallin de l'œil, vision trouble et/ou douleur aux yeux		✓	
	Syndrome de Churg et Strauss : affection pseudo-grippale, éruption cutanée, picotements ou engourdissement dans les jambes et les bras, sinusite sévère ou aggravation des problèmes pulmonaires ou respiratoires		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez un effet inattendu pendant que vous prenez BREO® ELLIPTA®, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants, car il peut être nocif pour eux.

Conservez votre inhalateur dans un endroit frais et sec, à l'abri d'une source de chaleur directe et des rayons du soleil. Laissez-le fermé lorsque vous ne l'utilisez pas.

Ne rangez pas BREO® ELLIPTA® dans un endroit où la température dépasse 25 °C.

Si vous conservez le médicament au réfrigérateur, laissez l'inhalateur à la température ambiante pendant au moins une heure avant de l'utiliser.

BREO® ELLIPTA® est périmé 6 semaines après que le film recouvrant le plateau a été retiré.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :**
  - **en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou**
  - **en le postant au Programme Canada Vigilance**
    Santé Canada
    Indice de l'adresse 0701E
    Ottawa (Ontario)
    K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet[MC] Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous aurez peut-être à consulter de nouveau ce document. **Ne le jetez pas** avant d'avoir fini de prendre votre médicament. On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : http://www.gsk.ca ou en communiquant avec le promoteur, GlaxoSmithKline Inc. au :
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
Canada L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 26 août 2015

©2015 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
®BREO et ELLIPTA sont des marques déposées de Glaxo Group Limited, utilisées sous licence par GSK Inc.

BREO® ELLIPTA® a été mis au point en collaboration avec Theravance Inc.